FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1962 - N° 176

Mise au point sur la Chimiothérapie Antimitotique actuelle des Tumeurs du Testicule

THÈSE

présentée à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 31 Octobre 1962
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DUFÉŸ Huguette

née le 29 Janvier 1933
à LYON

EDITIONS DE L'A. G. E. L.
20, Rue François-Garcin — LYON
1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550013_0023

FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE

DE LYON

Année 1962 - N°

MISE AU POINT SUR LA CHIMIOTHERAPIE ANTIMITOTIQUE ACTUELLE DES TUMEURS DU TESTICULE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de L Y O N

et soutenue publiquement le 31 Octobre 1962

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

DUFEŸ Huguette

née le 29 Janvier 1933

à L Y O N

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON
==*=*=*=*=*=*=*=*=*=*

P E R S O N N E L D E L A F A C U L T E

M. J. LEPINE , Doyen Honoraire
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN, Doyen
Correspondant de l'Institut.

MM. M. LEVRAT, Assesseur
L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM. HERMANN	Physiologie
CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
ROCHET	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
GUILLEMINET	Clinique de chirurgie orthopédique et de chirurgie infantile.
REVOL	Pharmacie galénique et matière médicale
POLLOSSON	Clinique gynécologique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
DUCLOS	Clinique stomatologique
BERNHEIM	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
JOURDAN	Biologie médicale et pharmacodynamie
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C

PROFESSEURS (Suite)

MM. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique.
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSSEL	Clinique traumatologique des membres
DARGENT	Cancérologie
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Thérapeutique
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoirès
KEHL	Histologie et embryologie
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique des maladies infectieuses
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie
GUINET	Clinique des maladies endocrinologiques

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
DORCHE	Technologie pharmaceutique
CIER J. François	Physiologie
BERTOYE	Bactériologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie
CIER André	Pharmacie chimique & pharmacologie
PERROT	Chimie organique & toxicologie.

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine

MM. FEROLDI	Anatomie pathologique
CREYSSEL Roger	Chimie biologique et médicale
DUROUX Emile	Anatomie
BRETTE René	Thérapeutique
DUMONT Louis	Histologie
THIVOLET Jean	Hygiène

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES (Suite)

MM. GARIN Jean-Paul	Parasitologie
MORET Robert	Physique
BOUCHET Alain	Anatomie
TOMMASI Michel	Anatomie pathologique
RIFFAT Georges	Hygiène
JOUVET Michel	Pathologie expérimentale
FAVRE-GILLY Jean	Hématologie

Pharmacie

MM. ODDOUX Lucien	Botanique et cryptogamie
MALLEIN René	Chimie analytique
GRAS Jean	Chimie biologique
PEYRIN Jean-Olivier	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. PONT Maurice	Médecine générale
VIGNON Georges	Médecine générale
REVOL Louis	Médecine générale
PLAUCHU Marcel	Médecine Générale
TRAEGER Jules	Médecine générale
MARION Pierre	Chirurgie générale
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale
JAUBERT de BRAUJEU Michel	Chirurgie générale
SAUTOT Jean	Chirurgie générale
GUILLEMIN Georges	Chirurgie générale
BURTHIAULT René	Obstétrique
GIGNOUX Marcel	Oto-rhino-laryngologie
FRANCOIS René	Pédiatrie
FREIDEL Charles	Stomatologie
DEVIC Michel	Médecine générale
DESPIERRES Charles	Médecine générale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale
COLOMB Daniel	Dermatologie
COLIN Marcel	Médecine légale
TOLOT François	Médecine du Travail
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiâtrie
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiâtrie
DUMONT Martial	Obstétrique
BONAMOUR Georges	Ophtalmologie
DURAND Louis	Urologie
GARDE Alexandre	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
LARBRE François	Médecine générale
MORNEX René	Médecine générale
NORMAND Jean	Médecine générale
MARET Gilbert	Chirurgie générale
DESCOTES Jacques	Chirurgie générale
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie
HUGONNIER René	Ophtalmologie
FAYSSE Robert	Orthopédie
GAILLARD Jean	Oto-rhino-laryngologie
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phtisiologie.

Examinateurs de la Thèse :

Président : M. le Pr DARGENT

Jury : M. le Pr DARGENT

M. le Pr. PAPILLON

M. le Pr Ag. DURAND

M. le Pr Ag. CHASSARD

La Faculté de Médecine de LYON déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A M O N M A R I

A MES GRANDS MERES

A MES PARENTS

Ils ont permis ces études médicales entre autres témoignages de leur inlassable affection, je souhaite savoir ne jamais le méconnaître.

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils acceptent ma piété filiale.

A TOUTE MA FAMILLE

A LA FAMILLE DE MON MARI

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE BOURG.

A N O T R E P R E S I D E N T D E T H E S E

Monsieur le Professeur DARGENT

Il nous a fait le grand honneur de permettre ce travail au Centre Léon Bérard et d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le remercions de sa bienveillance et nous nous permettons de lui exprimer notre profond respect.

A N O S J U G E S

Monsieur le Professeur PAPILLON

Nous avons eu souvent l'occasion de solliciter ses avis à l'Hôtel-Dieu de Bourg, nous avons bénéficié à la fois de sa grande expérience et de la même bonté qu'il témoigne aux malades.

Nous lui exprimons toute notre respectueuse gratitude pour avoir accepté de faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur Agrégé DURAND

Nous avons reçu son enseignement dans le service du Professeur CIBERT pendant un semestre. Nous lui sommes reconnaissante d'avoir bien voulu faire partie de notre jury.

Monsieur le Professeur Agrégé CHASSARD

Il nous a aidée de ses conseils dans notre travail.

Nous le remercions d'avoir consenti à participer à notre Jury.

oOo

A la mémoire de Monsieur Le Professeur DELORE.

A Monsieur le Docteur POMMATAU

Nous avons reçu son enseignement pendant un an, dans le service du Professeur DELORE. Il nous a inspiré cette thèse et qidée de toute sa sollicitude. Il nous a maintes fois accordé un temps que nous savions précieux, pour nous aider à bâtir notre travail. Nous lui exprimons toute notre gratitude.

A NOS MAITRES DE L'HOTEL-DIEU DE BOURG

A Monsieur le Docteur LEGER

Les deux semestres passés dans son service ont été riches d'enseignement clinique et humain. Il nous a, de plus, honorée de sa confiance. Nous lui témoignons notre reconnaissance respectueuses.

A Messieurs les Docteur CONFAVREUX, DUMONT et SAINT-CYR,

Médecins de l'Hôtel-Dieu de BOURG.

A Messieurs les Docteurs GIGNOUX, BONNET, BLANCHET, CHAPUIS,

Chirurgiens de l'Hôtel-Dieu de BOURG.

A Monsieur le Docteur LOUIS,

Radiologue

A Monsieur le Docteur MARTIN

Ophtalmo-oto-rhino-laryngologiste.

Nous leur exprimons nos sentiments reconnaissants de l'enseignement reçu pendant ces semestres d'Internat.

I N T R O D U C T I O N

La chimiothérapie, dans le traitement des tumeurs du testicule, n'a acquis que très récemment une place valable. Ainsi J.L. Chassard, dans sa thèse en 1958, n'y consacre qu'un bref chapître et conclut: "Le traitement médical des tumeurs testiculaires n'apporte donc encore que peu d'espoir".

Ces dernières années, cependant, des produits nouveaux et de nouvelles thérapeutiques chimiothérapiques ont permis d'obtenir des résultats objectifs dans certaines tumeurs. Il semble utile de faire dès maintenant le point sur cette question, bien que nous manquions de recul.

Cette étude n'aura, certes, qu'une valeur très temporaire, car la chimiothérapie anti-néoplasique est en pleine évolution. De nouvelles découvertes, dans quelques années, risquent de rendre caduques les conclusions de ce travail.

C H A P I T R E P R E M I E R

RAPPEL DES BASES ANATOMO-CLINIQUES DU TRAITEMENT DES TUMEURS DU TESTICULE ET METHODES THERAPEUTIQUES

I - BASES ANATOMO-CLINIQUES -

A - Classification anatomo-pathologique et clinique.

La chimiothérapie venant s'ajouter aux méthodes standards de traitement des tumeurs du testicule, agissant en association avec elles, ne peut être étudiée isolément. Nous ferons souvent appel, dans ce chapitre, comme système de référence, à la thèse du Docteur CHASSARD.

Avant d'aborder la place de la chimiothérapie par rapport à la chirurgie et la radiothérapie, nous devons reprendre les problèmes de classification anatomo-pathologique et clinique des tumeurs testiculaires, ces données fondamentales dictant la thérapeutique.

Classification anatomo-pathologique.

La classification de DIXON et MOORE est admise, avec ses 4 types de tumeurs germinales:

séminome,
carcinome embryonaire,
choriocarcinome, et
tératome.

Mais, en réalité, ces différents types de tumeurs se trou-
nt rarement à l'état pur, et plusieurs variétés histologiques
uvent être observées sur une même pièce opératoire.

DIXON et MOORE en ont rapporté de nombreux cas, et établi
e classification tenant compte de ces formes associées. Les tu-
urs testiculaires germinales sont réparties en 5 groupes, con-
nant des sous-groupes où les différentes combinaisons possibles
nt comprises:

TYPE I : séminome pur

TYPE II : carcinome embryonnaire pur ou avec séminome

TYPE III : tératome pur ou avec séminome

TYPE IV : tératome avec carcinome embryonnaire
ou choriocarcinome
ou carcinome embryonnaire avec
choriocarcinome
avec ou sans séminome.

TYPE V : choriocarcinome pur
ou avec séminome
ou avec carcinome embryonnaire
ou les deux.

Dans le groupe II, l'élément essentiel est le carcinome em-
yonnaire, dans le groupe III, le tératome.

Le pronostic est toujours celui de l'élément le plus malin:
nsi, dans les tumeurs contenant des plages chorioépithéliomateu-
s, le pronostic est celui du chorioépithéliome.

Depuis, d'autres auteurs ont insisté dans leurs statistiques
r la fréquence des formes associées. Ainsi, THOMPSON, dans sa
atistique portant sur 178 tumeurs testiculaires (février 1961),
uligne dans de nombreux cas la présence de petites zones diffé-
ntes, sur le plan histologique, du gros de la tumeur.

GRABSTALD et ses coéquipiers ont procédé à l'examen anatomo-
thologique des métastases de malades porteurs de tumeurs testi-

culaires, les prélèvements étant effectués au cours de dissection des lymphatiques, de biopsie ou d'autopsie. Nous citerons les résultats établissant la discordance possible entre le tissu de la tumeur primitive et celui de la métastase.

Sur 27 malades étiquetés tératomes, 17 avaient des métastases conformes au diagnostic histologique primitif, 7 des métastases de type carcinome embryonnaire, 3 des métastases de type séminome.

Sur 23 porteurs de séminomes métastatiques, 19 métastases étaient réellement de type séminome, 3 de type carcinome embryonnaire 1 de type tératome.

Sur les 15 carcinomes embryonnaires métastatiques, 5 métastases étaient tératomateuses, une était de type séminomal. THOMPSON fournit une double hypothèse pour expliquer ces faits: soit de petits foyers non détectés dans la tumeur primitive étaient responsables de la métastase, soit les cellules tumorales testiculaires sont douées de pouvoir multipotentiel.

On pourrait ainsi comprendre la radiorésistance des métastases de certains séminomes, et la radio sensibilité de certains tératomes ou carcinomes embryonnaires.

Classification clinique.

A l'exception du choriocarcinome, qui essaime aussi par voie hématogène, la dissémination se fait uniquement par voie lymphatique dans les autres tumeurs du testicule.

J. PATTON insiste sur le fait que des relais lymphatiques peuvent être sautés: " Toutes les tumeurs du testicule ne suivent pas la voie lymphatique métastatique directe". Ainsi les ganglions rétropéritonéaux périaortiques et péricaves peuvent être libres de tumeurs, alors que se développe une masse médiastinale.

La classification clinique comprend 3 stades dont les limites varient selon les auteurs.

Ainsi Willet F. Whitmore définit:

- le stade A : où la tumeur est localisée au testicule et à ses annexes,
- le stade B : où il existe un envahissement lymphatique, uni ou bilatéral,
- le stade C : est le stade de dissémination viscérale.

Pelot et Debrand distinguent:

- le stade I, où la tumeur est localisée au testicule, sans atteinte du cordon,
- le stade II, avec métastases lymphatiques,
- le stade III, avec métastases viscérales.

Dans sa statistique du Centre Léon Bérard, J. L. CHASSARD considère:

- Le groupe A : malades sans métastases;
- Le groupe B : malades avec métastases au-dessous du diaphragme,
- le groupe C : malades avec métastases étendues.

B - Les moyens d'investigation cliniques et radiologiques.

Lorsque le diagnostic de tumeur intra-testiculaire est porté, le clinicien a pour but de déterminer son extension.

L'interrogatoire s'attache aussi à découvrir les signes fonctionnels révélateurs de métastases: douleurs lombaires, troubles digestifs de compression, enfin les signes pulmonaires éventuels.

L'examen clinique explore les aires ganglionnaires: inguinales et rétrocrurales, surtout si les annexes du testicule sont envahies, abdominales: latéro-vertébrales et épigastrique, le creux sus-claviculaire gauche.

Au bilan radiologique classique: radiographie pulmonaire, U.I.V., transit baryté, s'ajoute une méthode d'investigation précieuse: la lymphographie. Elle permet, avant le temps opératoire,

d'affirmer l'intégrité ou les limites de l'atteinte des voies lymphatiques.

Si on considère la statistique de John PATTON, portant sur 510 tumeurs du testicule, 69 malades avaient des métastases cliniquement décelables (à l'examen physique, radiologique ou U.I.V.), 48 malades, apparemment indemnes de métastases, étaient trouvés inopérables à la tentative de lymphadénectomie. Ce simple exemple suffit à souligner l'intérêt de posséder une méthode capable d'apprécier l'état des lymphatiques.

C - Le diagnostic anatomo-pathologique.

Il est porté par l'examen de la pièce opératoire au moment de l'orchidectomie avec section haute du cordon. La pièce est vue en entier avec des coupes histologiques multiples, et la tumeur classée dans un des 5 groupes de Dixon Moore.

C'est en fonction du type histologique de tumeur, et du stade de la tumeur, que l'on peut envisager les méthodes thérapeutiques adaptées.

II - METHODES THERAPEUTIQUES DES TUMEURS TESTICULAIRES AUX STADES A ET B .

Dans le séminome pur:

La conduite unanimement admise est l'orchidectomie avec section haute du cordon, suivie d'irradiation des lymphatiques à titre prophylactique, en utilisant la radiothérapie conventionnelle à 200 Kv, ou le Cobalt, d'application plus aisée et plus rapide.

Les modalités d'application sont décrites dans la thèse du Docteur CHASSARD, et nous ne nous permettrons pas une répétition.

Si les lymphatiques sont déjà atteints, "l'irradiation médiastinale et sus-claviculaire gauche est impérative". Le traitement radiothérapique standard est modifié selon les lésions métastatiques dans la dimension des champs et les portes d'entrée.

Dans les groupes II, III, le 1° sous-groupe du groupe IV de DIXON et MOORE,

qui comprennent les carcinomes embryonnaires, tératomes, tératocarcinomes, l'attitude la plus classique aujourd'hui est l'orchidectomie, suivie de lymphadénectomie bilatérale.

Si les noyaux lymphatiques sont envahis, un traitement radiothérapique, à l'aide des hautes énergies, est appliqué dans le temps post-opératoire. L'emploi de la radiothérapie à hauts voltages, et de la télécobalthérapie est impératif, ces tumeurs exigeant des doses que la radiothérapie conventionnelle ne peut atteindre.

Si le curage est impossible, l'orchidectomie est suivie d'un traitement à l'aide des radiations de hautes énergies.

Dans le groupe V, ou dans les tumeurs contenant des plages de chorio-carcinome

Etant donné la haute malignité de cette tumeur et la dissémination rapide par voie hématogène, on la rencontre plus souvent d'emblée au stade C.

Le geste chirurgical est encore l'ectomie testiculaire; la radiothérapie est inutile. Reed Nesbit a cité le cas d'un malade ayant survécu vingt cinq ans après l'orchidectomie simple. Cependant le pronostic de ces tumeurs, quelle que soit la thérapeutique avant la chimiothérapie, restait de 100 % de mortalité avant deux ans.

Place de la chimiothérapie à côté des méthodes standards de traitement -

- Au stade A :

Elle peut être envisagée comme une méthode adjuvante, à côté des thérapeutiques majeures: chirurgie et radiothérapie dans son utilisation actuelle. A l'avenir, elle peut être envisagée comme une méthode associée systématique, s'adressant à l'état cancéreux lui-même.

Etant donné, d'une part la faible fréquence des tumeurs du testicule, d'autre part le fait que le concept de la chimiothérapie d'association systématique n'est pas admis par tous les cliniciens, nous ne pourrons juger avant de nombreuses années la valeur réelle de la chimiothérapie au stade A.

- Au stade B :

La chimiothérapie revêt là encore l'aspect d'association systématique.

Dans les tumeurs peu radio-sensibles, elle sera employée en association au curage ganglionnaire, aidée de radiothérapie à hauts voltages et à doses fortes, ou de cobalthérapie.

Dans les tumeurs radiosensibles, elle s'unira à la radiothérapie standard.

Nous retombons là encore sur les difficultés énumérées plus haut pour établir sa valeur réelle.

III - TRAITEMENT DES TUMEURS DU TESTICULE AU STADE C -

C'est à ce stade que la chimiothérapie trouve son application essentielle aujourd'hui.

1°/ Elle reste l'unique méthode dans les cas d'échec des méthodes chirurgicales et radiothérapiques, aux côtés de l'hormonothérapie.

a) Dans les chorioépithéliomes et les tumeurs contenant des plages chorioépithéliomateuses.
b) Dans les tumeurs radio-résistantes, chez lesquelles le curage ganglionnaire n'a pas été appliqué à temps, ou les récidives après curage.
c) Dans les tumeurs devenues radio-résistantes, ou essaimant sous un autre type de tumeur.

2°/ Elle s'associe aux autres méthodes dans les tumeurs testiculaires au stade C.

- La chirurgie au stade C :

Elle garde à ce stade un rôle limité, qu'elle soit à visée d'attaque directe de la métastase, ou à visée hormonothérapique.

Dans le premier cas, elle a des indications rares pour une

métastase pulmonaire ou médiastinale isolée. THOMPSON cite le cas d'un carcinome embryonnaire opéré pour métastase paravertébrale, vivant dix ans après la thoracotomie.

Les lobectomies publiées jusqu'à ce jour dans les cas de métastases pulmonaires, n'apportent que des survies de quelques mois.

Dans le second cas : la chirurgie à visée hormonothérapique n'apporte guère d'espoir dans le domaine des tumeurs testiculaires. Elle comprend l'hypophysectomie, la surrénalectomie bilatérale, la castration double.

J.M. Van BUREN cite le cas d'un tératocarcinome testiculaire porteur de métastase sus-claviculaire avec un taux de prolans urinaires compris entre 10.000 et 50.000 U. Le malade avait subi, deux ans auparavant, une mastectomie pour gynécomastie simple. Le résultat de l'hypophysectomie est une chute des prolans, sans amélioration de la masse supra-claviculaire. Le malade est mort 7 mois après l'intervention de métastases pulmonaires.

L'ectomie du testicule contro-latéral:

Elle a été pratiquée par Mac CLELLAND, en 1942, avec l'obtention d'une rémission d'un carcinome embryonnaire métastatique. Depuis, de rares observations en faveur de la castration bilatérale sont publiées; encore, dans ces dernières, la chirurgie est-elle utilisée en même temps que les hormones féminines.

La surrénalectomie bilatérale dont MALUF fut le promoteur, n'apporte pas de résultat probant. L'unique observation de surrénalectomie bilatérale chez un malade porteur de séminome métastatique pratiquée par le Professeur DARGENT, est déjà citée dans la thèse du Docteur CHASSARD: le malade est mort six mois après l'intervention.

On ne peut évidemment comparer le rôle de la chirurgie à visée hormonale dans le traitement des tumeurs du testicule à celui qu'elle a dans le cancer du sein ou de la prostate.

- La Radiothérapie :

" La valeur de la radiothérapie dans le traitement des malades avec séminomes métastatiques est incontestable" (Willet Whitmore).

FRIEDMAN et PURKUYASHTA insistent sur le fait qu'un grand pourcentage de séminomes récidivants peut être "sauvé" par une meilleure connaissance du cheminement anatomique des métastases tardives, la nature des variations histologiques et l'irradiation propre à chaque type de métastase.

Dans leur statistique de séminomes métastatiques:

- sur 9 porteurs de métastases sus-claviculaires traitées par radiothérapie:

  5 malades ont survécu 5 ans après la découverte de la métastase,

  dont 2 sont indemnes après 13 et 14 ans,

  2 sont morts d'autres causes 6 ans et demi et 11 ans après.

- sur 5 porteurs de métastase paraaortique ou inguinale:

  2 bons résultats après 7 et 4 ans.

- enfin, dans les métastases pulmonaires de séminomes, un malade a vécu 11 ans grâce à des irradiations successives.

Au Centre Léon Bérard, l'observation de Monsieur R. est déjà citée par le Docteur CHASSARD: l'évolution de ce malade, porteur de séminome avec métastases pulmonaires récidivantes traitées par radiothérapie, dure depuis 15 ans.

Dans les autres classes de tumeurs testiculaires métastatiques, la radiothérapie prend une valeur moindre; cependant certains tératomes et carcinomes embryonnaires ont eu des métastases radio-sensibles, " ce qui suggère que ces tumeurs ne sont pas aussi radio-résistantes qu'on l'affirme, ou que les métastases ont été séminomateuses" (THOMPSON).

- L'hormonothérapie :

Parallèlement à ce que nous avons dit de la chirurgie à visée hormonale, l'hormonothérapie n'apporte pas, dans le domaine des tumeurs du testicule, des résultats probants. Les freinateurs hypophysaires, les oestrogènes de synthèse, la prednisone ont été utilisés.

Le chorioépithéliome testiculaire ne s'est pas montré sensible au Frénantol.

L'usage des oestrogènes de synthèse est systématique depuis 1948 au Centre Léon Bérard, dans les séminomes testiculaires métastatiques. Aucune observation ne permet d'affirmer leur valeur isolée à longue échéance, en dehors d'un cas de séminome bilatéral, chez un pseudo-hermaphrodite avec métastase pleurale (cas cité par le Docteur CHASSARD, où une survie de 2 ans a suivi le traitement oestrogénique). Dans plusieurs observations, nous avons noté des rémissions de 2 mois à 3 mois, dues aux oestrogènes de synthèse.

La prédnisone agit sur les signes fonctionnels, l'état général, mais son action est limitée à une rémission de quelques semaines.

- Valeur des associations :

Les tumeurs du testicule au stade C sont traitées par l'association des trois méthodes: radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie, la chirurgie n'ayant ici qu'une place exceptionnelle.

L'association radiothérapie- chimiothérapie est le dispositif le plus efficace. Le tissu séminifère est expérimentalement remarquablement sensible aux rayons et aux produits chimiothérapiques. Dans certains cas, les deux méthodes se potentialisent.

L'effet dépressif hématopoïétique double, redouté par les auteurs russes, n'a pas été vérifié par nos observations du Centre Léon Bérard, aucune leucopénie importante n'a été relevée chez

des malades recevant les deux traitements de façon simultanée, ou à de courts intervalles.

C O N C L U S I O N .

Nous avons essayé de déterminer la place de la chimiothérapie en tant que méthode, à côté des méthodes standards de traitement selon les différents stades de tumeur testiculaire. Ce n'est qu'après l'étude des produits actifs que nous considérerons quelle chimiothérapie s'applique à un type donné de tumeur, selon le dispositif encore bien réduit dont nous disposons aujourd'hui.

C H A P I T R E D E U X I E M E

Résumé historique, acquisitions récentes de la chimiothérapie. (Produits et méthodes d'application).

I - Aperçu historique concernant les principaux groupes chimiothérapiques.

II - Acquisitions récentes en matière de chimiothérapie.

a) Les Produits.
b) Les méthodes d'application.

C H A P I T R E D E U X I E M E

I - Aperçu historique concernant les principaux groupes chimiothérapiques.

Jusqu'en 1939 la chimiothérapie, dans le domaine du cancer, était inexistante.

Les travaux d'HUGGINS marquent le début du développement clinique de l'hormonothérapie cancéreuse, et de ses deux applications essentielles: le cancer de la prostate et du sein.

Les chercheurs américains de 1942 à 1946 : GILMANN, PHILIPPS, GOODMANN, avec l'utilisation des moutardes nitrogènes en clinique réalisent une grande étape (BERENBLUM, dès 1929, avait découvert l'effet inhibiteur de l'ypérite nitré sur la croissance des tumeurs).

Les agents alkylants agissent par l'introduction d'un groupement alkyl, ils bloquent un constituant nucléaire essentiel: l'acide désoxyribonucléique; ils altèrent nucléoprotéines, protéines et enzymes, en formant des ponts croisés entre les différentes surfaces macronucléaires, l'aboutissant étant la mort cellulaire.

Le prototype, la nitrogène moutarde, est utilisée dans le Hodgkin et les lymphomes, dans quelques tumeurs solides: cancer de l'ovaire, du poumon, du sein.

FARBER, en 1948, publie les premiers essais avec l'aminoptérine, dans le traitement de la leucémie aiguë de l'enfant.

Les antimétabolites antifoliques étaient nés.

L'améthoptérine agit comme le précédent antimétabolite au premier stade de la synthèse du noyau purique bloquant l'incorporation des carbones simples en C_2 et C_8 .

En 1953, la 6 mercaptopurine (travail du Mémorial Center à

New-York) donne des rémissions dans les leucémies aiguës. Elle bloque l'incorporation de la purine dans les polynucléotides.

II - Acquisitions récentes en matière de chimiothérapie anticancéreuse.

Il n'est pas question d'envisager les différents produits qui constituent actuellement l'arsenal thérapeutique médical du cancer, mais les progrès qui permettent, dans un nombre encore limité de tumeurs, il est vrai, de leur opposer telle ou telle substance chimique.

A - LES PRODUITS

1° - Evolution vers une moindre toxicité.

STAHLMANN et BERGMANN synthétisent le N oxyde méthyl bis chloroéthylamine ou nitromine, qui présente une marge de sécurité plus large, les indications principales des moutardes nitrogènes, et, fait nouveau, une action régressive est obtenue dans les tumeurs cérébrales et les métastases de chorioépithéliomes utérins.

2° - Marche vers une sélectivité des agents alkylants.

Le groupe cytotoxique chloroéthylamine est combiné à des "porteurs" représentés par des substances biologiquement actives, telles qu'acides aminés, constituants hétérocycliques, des acides nucléiques et des vitamines. L'hypothèse du Pr LARIONOV est la suivante: le porteur faciliterait la pénétration de la substance cytotoxique dans la tumeur et sa participation aux différents processus

métaboliques, non seulement des acides nucléiques, mais du métabolisme cellulaire.

Les substances ainsi obtenues, parmi lesquelles se trouvent la sarcolysine et ses dérivés, ont montré des spectres d'action différents sur les tumeurs animales, une action élective sur une catégorie de tumeur humaine, et à l'intérieur d'un même organe sur un type histologique de cette tumeur.

Une autre route suivie dans la question de la sélectivité et de la moindre toxicité sur l'organisme a été la synthèse d'agents alkylants ne possédant par eux-mêmes aucune action antitumorale, celle-ci devant être révélée par l'attaque enzymatique.

ARNOLD synthétise des composés phosphamides, le plus actif étant la cyclophosphamide (Endoxan - Cytoxan). Son utilisation dans les tumeurs solides: épithélioma de l'ovaire, du sein et du poumon à petites cellules, est un traitement palliatif précieux.

B - LES METHODES D'APPLICATION

1° - Association chirurgie-chimiothérapie.

L'utilisation pré-opératoire et post-opératoire des substances chimiothérapiques est à l'étude sur une large échelle aux Etats-Unis et au Japon.

Les premiers rapports semblent montrer, dans les cancers du tractus digestif, une augmentation de la survie par le traitement médical systématiquement associé.

Selon le Pr YOSHIDA, le schéma thérapeutique complet du cancer implique l'association d'une substance chimique qui traite l'état cancéreux à la méthode chirurgicale qui enlève la localisation.

Il est évidemment trop tôt pour conclure sur la méthode.

D'autre part, les méthodes chirurgicales permettent, par clampage des artères et des veines, l'établissement d'un circuit extracorporéal, l'isolement de certaines régions du corps: pelvis, poumon, cerveau, d'un membre. Une dose plus forte de la substance chimiothérapique est ainsi introduite dans le circuit extra-corporéal, sans risque de toxicité pour l'organisme.

2° - Association radiothérapie - chimiothérapie.

Les agents alkylants et la radiothérapie ont des effets très proches l'un de l'autre sur les tissus cancéreux. On peut donc concevoir l'utilisation des deux procédés en association pour l'obtention d'une action plus rapide sur la tumeur, par exemple l'association Endoxan et radiothérapie dans le traitement des tumeurs cérébrales.

Mais pour des substances chimiothérapiques antimétabolites ou antibiotiques antimitotiques, il s'agit non plus d'un effet additif à la radiothérapie, mais d'une potentialisation des deux armes anticancéreuses.

FARBER a présenté le cas d'un malade porteur de térato-carcinome testiculaire avec métastases pulmonaires résistantes à la radiothérapie appliquée isolément; après traitement à l'actinomycine D, les métastases régressent, devenues radiosensibles, une survie prolongée du malade est obtenue.

Un rhabdomyoblastome, résistant aux rayons, devient radiosensible après l'utilisation d'actinomycine D.

Plusieurs cas de potentialisation des effets des rayons avec le 5 fluorouracil sont rapportés dans le cancer du poumon.

3° - Importance de la dose et de l'intervalle d'administration des agents chimiothérapiques.

Pour un certain nombre de produits, l'usage d'une haute dose

avec un intervalle plus grand est plus efficace que des petites doses journalières, par exemple des règles strictes d'administration doivent être suivies dans l'usage de la sarcolysine.

D'autres substances comme le fluorouracil seront administrées à petites doses maintenues.

4° - La chimiothérapie combinée.

En combinant deux ou plusieurs agents chimiothérapiques, on enregistre des résultats bien supérieurs.

L'administration simultanée de médicaments ayant des actions différentes sur les cellules cancéreuses, ou agissant sur le plan chimique à des niveaux différents du métabolisme cellulaire, est prometteuse, telle l'association: alkylant, antimétabolite, antibiotique ou deux antimétabolites, ou encore un anti-métabolite et l'Actinomycine D.

C H A P I T R E T R O I S I E M E

LA NITROFURAZONE

I - Le produit -

Les nitrofuranes sont un groupe de substances organiques de synthèse dont on a observé l'effet antibiotique en 1944. Sur les quatre cent cinquante nitrofuranes, la plus connue est la nitrofurazone ou Furacine; utilisée dans le traitement des infections génito-urinaires aux Etats-Unis, elle est réservée, en France, à l'usage externe.

Son usage en cancérologie repose, d'une part sur les données expérimentales: son action sur la croissance du Sarcome 13 de la souris et son action sur la spermatogenèse du rat, d'autre part sur quelques constatations d'atteinte des spermatozoïdes chez les hommes traités à la Furacine.

II - Etudes expérimentales -

Nous allons considérer une première série de données expérimentales, leurs critiques et une reprise de l'expérimentation.

A - PREMIERES ETUDES

En 1948, GREEN montre l'action inhibitrice de la nitrofurazone sur la croissance du Sarcome 13 chez les souris porteuses de cette tumeur transplantée, ayant subi des injections sous-cutanées de Furacine. Il note une prolongation de vie dans le lot traité par rapport au lot témoin. L'auteur décrit la dégénérescence cellulaire, la pycnose nucléaire, et la diminution de l'activité mitotique au niveau du Sarcome 13.

Plus tard, l'action spécifique de la Nitrofurazone sur l'épithélium germinal séminifère des rats fut montrée. On observe un arrêt de la spermatogénèse avec disparition des spermatozoïdes, des spermatides, les premiers spermatocytes se raréfient, mais ne disparaissent pas.

La régénération du testicule débute au sixième jour après l'arrêt du traitement, et est totale à la sixième semaine.

B - CRITIQUE ET REPRISE DE L'EXPERIMENTATION

En 1960, les premières critiques théoriques sur l'activité anticancéreuse du produit par PIERCE, DIXON et VERNEY sont au nombre de deux.

D'une part, la prolongation de vie notée dans le groupe expérimental pourrait aussi être attribuée à l'action antibiotique de la nitrofurazone qui protègerait des animaux débilités par l'état néoplasique de la destruction par l'invasion bactérienne.

FURTH a montré, pour un type de carcinome chez les rongeurs, que l'invasion terminale des hôtes par les bactéries est souvent la cause immédiate de leur mort.

D'autre part, dans l'action sur la spermatogénèse du rat,

les spermatogonies primaires étaient épargnées; or, on pouvait s'attendre à ce qu'un agent antitumeur testiculaire ait le maximum d'effet sur les spermatogonies immatures de division rapide, plutôt que sur les éléments spermatogénétiques matures.

Les auteurs reprirent donc les expériences.

Le matériel d'étude était une race de tératocarcinome transplantable, le LS 402 VIA, ressemblant étroitement à la tumeur humaine, contenant des foyers hautement malins de carcinome embryonnaire, aussi bien qu'une large variété de structures somatiques différenciées, ainsi que deux tumeurs d'origine humaine: PITT 61 et PITT 89, carcinome embryonnaire hétérogreffé à la poche buccale de hamsters traités par la Cortisone. La tumeur humaine primitive était celle d'un malade de 21 ans décédé de métastases après ectomie testiculaire. Fait particulier, PITT 61, histologiquement carcinome embryonnaire, s'est révélé capable de produire des gonadotrophines dans 10 % à 30 % des hôtes hétérologues hypophysectomisés ; il représente probablement un stade précurseur d'un chorioépithéliome (PIERCE). PITT 89, tumeur hétérogreffée, était isolée d'un malade de 24 ans porteur d'un choriocarcinome, PITT 89 produit toujours des gonadotrophines chorioniques chez ces hôtes hétérologues.

Le résultat des expériences de PIERCE et VERNEY est le suivant: la Furacine est sans action sur le tératocarcinome murin et sur les tumeurs PITT 61 et PITT 89.

Les rapports cliniques concernant la nitrofurazone vont,à l'encontre de cette dernière série d'expériences, montrer l'activité du produit sur les tumeurs testiculaires.

Auparavant nous allons considérer quelques données d'action du produit chez l'homme indemne de tumeur testiculaire.

Notions d'activité du produit chez l'homme

Quatre épithéliomas prostatiques reçoivent une dose de 4,5 grammes du produit (GRAYSON) et subissent ensuite une orchitectomie

bilatérale. Chez l'un d'entre eux on relève une atrophie testiculaire.

D'autre part, 36 jeunes volontaires sains reçoivent une dose de 10 mg par jour du produit pendant 14 jours. Chez 13 d'entre eux il existe une diminution des spermatozoïdes (NELSON), cependant chez six de ces derniers aucune modification n'est découverte à la biopsie testiculaire.

En 1954, GRAYSON, CARROL et BRENNAN étudient l'absorption et l'élimination de la Nitrofurazone; la Nitrofurazone est rapidement absorbée et apparaît dans les urines une demi-heure après l'ingestion.

III - Rapports cliniques .

A - OBSERVATIONS ETRANGERES .

En 1952, FRIEDGOOD rapporte une série de quatre séminomes sans métastases, traités par la Nitrofurazone. La dose utilisée était de 4 gr par jour pendant trois semaines. Les biopsies après traitement montrent une cellularité diminuée, une augmentation fibreuse, la nécrose minime et l'activité mitotique diminuée. Mais chez les malades traités après une phase de troubles digestifs apparaissent les effets toxiques graves du produit, avec atteinte du système nerveux central et périphérique: difficulté de la parole, faiblesse musculaire, picotements des extrémités.

En 1955, WILDERMUTH ORLISS, à la suite d'un statut sur la chirurgie et la radiothérapie des tumeurs testiculaires, ajoute deux observations de malades traités à la Nitrofurazone. Dans le premier cas, le produit ne fut pas supporté. La seconde observation est celle d'un malade ayant subi un traitement radiothérapique complet après traitement chirurgical. Il s'était représenté, porteur de métastases pulmonaires étendues et d'une gynécomastie bilatérale douloureuse.

Le traitement institué est le suivant: 1,5 gr du produit par jour pendant deux semaines, puis 2 gr pendant les deux suivantes.

L'apparition d'une polynévrite très douloureuse, nécessitant des sédatifs majeurs, avait imposé l'arrêt du traitement. Cependant l'amélioration radiologique, la diminution de la gynécomastie, incitent à la reprise du traitement pendant une semaine.

Deux mois après sa sortie, le malade reprenait le travail à plein temps. Il mourut six mois après de métastase cérébrale.

Myron John SZIZUKOVSKI publie l'observation d'un malade porteur de tératocarcinome ayant subi, en 1955, une ectomie testiculaire droite, suivie de lymphadénectomie, un traitement radiothérapique en août de la même année. La radiographie pulmonaire d'octobre montre une douzaine de métastases pulmonaires de ½ à 3 cm. Le malade reçoit, du 1er décembre 1955 au 15 janvier 1956, 35 gr de nitrofurazone.

Après une phase de troubles digestifs, le 14 janvier, apparition d'une polynévrite douloureuse, nécessitant l'usage de stupéfiants pendant deux mois.

Les effets favorables du traitement sont la négativation du test d'ASCHEIM ZONDECK, à partir du 18 janvier 1956, une diminution de la taille et de la densité des lésions pulmonaires. Le nettoyage radiologique se poursuit jusqu'en Mars. En Mai, l'ASCHEIM ZONDECK est de nouveau positif, en Septembre, tableau de métastases pulmonaire, péricardique et abdominale.

Le décès du malade se produit le 12 septembre dans un tableau d'hémiplégie.

L'autopsie n'a pas confirmé la métastase cérébrale.

En 1958, POLITANO expose un cas de tumeur testiculaire métastatique traité à la nitrofurazone, où seuls les signes fonctionnels furent influencés, le décès du malade survient 32 jours après le traitement.

Benjamin HAYLLAR rapporte le cas d'un malade traité par des petites doses maintenues de nitrofurazone.

Il s'agit d'un malade entré porteur d'une tumeur testiculaire droite de 4 cm sur 6, et d'une petite métastase nodulaire à la partie inférieure du poumon gauche.

Le traitement chirurgical a lieu en novembre 1958, la réponse histologique de la tumeur est un carcinome embryonnaire. En décembre, il reçoit un traitement radiothérapique de 5.000 r.

En avril 1959, le malade revient pour dyspnée, hémoptysie. La radiographie pulmonaire montre un "lâcher de ballons".

Après une semaine de traitement, les signes pulmonaires s'amendent, tandis que des incidents digestifs apparaissent. Ces derniers sont sensibles au trilofon.

Le 21 avril, le malade a reçu 21 gr de nitrofurazone, il se plaint d'engourdissement douloureux des mains; des petites vésicules apparaissent sur les mains et les doigts.

Le 29 avril, la radiographie pulmonaire montre une réduction marquée dans la taille et le nombre des opacités.

Le syndrome subjectif des extrémités s'intensifie, la posologie de la nitrofurazone est diminuée à 0,5. La polynévrite sensitive des quatre membres n'est pas influencée par le traitement à la thiamine, vitamine B_{12}. On diminue encore la dose de nitrofurazone, quatre prises par semaine de 0,50 gr sont données au malade.

La radiographie pulmonaire du 27 mai ne montre plus que de rares opacités. L'examen clinique montre une hypoesthésie à la piqûre au niveau des quatre extrémités, jusqu'aux coudes et au-dessus des jambes; les sensibilités thermique et tactile sont intactes.

Le film radiologique de Juillet 1959 ne montre plus qu'une petite opacité pulmonaire à droite. Le malade a repris

Le traitement institué est le suivant: 1,5 gr du produit par jour pendant deux semaines, puis 2 gr pendant les deux suivantes.

L'apparition d'une polynévrite très douloureuse, nécessitant des sédatifs majeurs, avait imposé l'arrêt du traitement. Cependant l'amélioration radiologique, la diminution de la gynécomastie, incitent à la reprise du traitement pendant une semaine.

Deux mois après sa sortie, le malade reprenait le travail à plein temps. Il mourut six mois après de métastase cérébrale.

Myron John SZIZUKOVSKI publie l'observation d'un malade porteur de tératocarcinome ayant subi, en 1955, une ectomie testiculaire droite, suivie de lymphadénectomie, un traitement radiothérapique en août de la même année. La radiographie pulmonaire d'octobre montre une douzaine de métastases pulmonaires de ½ à 3 cm. Le malade reçoit, du 1er décembre 1955 au 15 janvier 1956, 35 gr de nitrofurazone.

Après une phase de troubles digestifs, le 14 janvier, apparition d'une polynévrite douloureuse, nécessitant l'usage de stupéfiants pendant deux mois.

Les effets favorables du traitement sont la négativation du test d'ASCHEIM ZONDECK, à partir du 18 janvier 1956, une diminution de la taille et de la densité des lésions pulmonaires. Le nettoyage radiologique se poursuit jusqu'en Mars. En Mai, l'ASCHEIM ZONDECK est de nouveau positif, en Septembre, tableau de métastases pulmonaire, péricardique et abdominale.

Le décès du malade se produit le 12 septembre dans un tableau d'hémiplégie.

L'autopsie n'a pas confirmé la métastase cérébrale.

En 1958, POLITANO expose un cas de tumeur testiculaire métastatique traité à la nitrofurazone, où seuls les signes fonctionnels furent influencés, le décès du malade survient 32 jours après le traitement.

En Avril 1957, il recevait 2 gr par jour de Nitrofurazone jusqu'à la dose totale de 25 gr; rapidement on avait dû réduire la dose journalière à un gramme, du fait de troubles digestifs.

En Mai 1958, le malade allait bien et travaillait à plein temps.

Dans cette dernière observation, l'auteur n'a pas précisé la raison de ce traitement à la Nitrofurazone après le curage ganglionnaire. Il conclut à l'utilité de la Nitrofurazone, mais pense qu'elle doit être réservée à ceux des patients chez qui la radiothérapie ou la chirurgie n'offre pas d'espoir d'enrayer les cellules germinales cancéreuses.

WESTPHALL rapporte enfin trois cas d'échec thérapeutique total du produit.

Il s'agit de trois malades du Veterans Administration Hospital.

- Un tératocarcinome est traité à la Furacine pour des métastases pulmonaires et sus-claviculaire. Le malade reçoit deux grammes par jour du produit jusqu'à la dose totale de 52 grammes. Les métastases pulmonaires, non plus que l'adénopathie, ne sont influencées, tandis qu'apparaît une polynévrite sévère (avec atrophie rapide des extrémités). Le malade meurt rapidement dans un tableau d'asphyxie.

- Un carcinome embryonnaire, porteur de métastases pulmonaires, reçoit une dose totale de Nitrofurazone de 55 grammes. Des troubles digestifs et nerveux suivent le traitement, aucune diminution de la taille ou du nombre des images métastatiques n'est obtenue.

- Enfin le troisième malade est intolérant au traitement.

B - OBSERVATIONS FRANCAISES

A l'Institut Gustave Roussy, deux malades présentant des métastases pulmonaires de tumeurs testiculaires sont traités à la Nitrofurazone en 1958.

Ces observations sont publiées par ENNUYER en Février 1960.

Première observation (abrégée)

Un malade de 31 ans, dont l'histoire clinique avait débuté en Juin 1957, chez lequel une ectomie testiculaire avait été pratiquée en Août, avec réponse à l'examen histologique de la pièce opératoire: séminome.

Il est admis à la fondation Curie pour radiothérapie post-opératoire, une dose de 3.000 r est distribuée sur un champ cruro-iliaque droit, abdominal inférieur, épigastrique, lombaire et dorso-lombaire.

En Mai 1958, de nombreux nodules métastatiques sont découverts au niveau des deux champs, aucune adénopathie n'existe.

Un nouvel examen histopathologique est demandé devant ce tableau clinique; il montre, à côté d'un séminome atypique, des zones qui permettent de classer la tumeur dans le groupe des dysembryomes trophoblastiques.

En Juin 1958, un traitement à la Nitrofurazone est entrepris (du 16 Juin au 9 Juillet) à la dose de deux grammes par jour.

Au 13ème jour, le malade présente des douleurs des membres.

Le 11 Août, la radio pulmonaire reste inchangée.

Trois mois après le traitement, les douleurs des membres sont très vives, nécessitant de fortes doses de R. 875. Les troubles neurologiques sont uniquement sensitifs, l'examen neuro musculaire est satisfaisant.

En Septembre, la radiographie pulmonaire pratiquée est sensiblement normale.

Deuxième observation (abrégée) -

Il s'agit d'un malade de 38 ans, ayant subi une castration droite pour dysembryome malin (Grigouroff).

A l'entrée, il présente des métastases pulmonaires de 0,5 à 1 cm dans les lobes supérieurs droit et moyen.

Du 27 Février au 30 Mars, le malade reçoit 23 grammes de Nitrofurazone à la dose de 0,5 à 1 gr par jour. A noter un purpura éphémère qui fait suspendre le traitement pendant trois jours.

Dès le 19ème jour du traitement, la régression des métastases pulmonaires est sensible.

A la fin du premier mois, des troubles sensitifs apparaissent à type de fourmillements au niveau des mains, puis des pieds.

Le 31 Mars, les métastases pulmonaires ont disparu. L'examen neurologique ne montre aucun trouble moteur, mais une diminution objective superficielle au niveau des membres inférieurs, siège d'hypoesthésie et d'erreur au contact et à la piqûre.

Le 1er Juin, le malade peut reprendre son travail quelques heures par jour.

Les deux malades, au moment de la publication, étaient vivants en bon état (14 et 6 mois)..

L'auteur insiste sur la latence des régressions des métastases pulmonaires qui est variable, sur la plus grande sensibilité

apparente des métastases d'embryomes malins par rapport à celle qu'ont présentée les métastases de séminome.

Actuellement, plusisurs substances analogues à la Nitrofurazone ont été synthétisées en France dans le but d'obtenir des produits moins toxiques, conservant leur valeur antitumorale. L'un d'eux a été récemment essayé, mais s'sst révélé inactif (Zujdela, Ennuyer) .

CONCLUSION

A la fin de ce chapitre, alors que nous n'avons aucune observation du Centre Léon Berard pour l'illustrer, que retenir en résumé de l'efficacité du produit?

Des critères d'action positifs ont été relevés:

1° - Action sur la tumeur primitive (biopsies de FRIEDGOOD);

2° - Amélioration des signes fonctionnels dus aux métastases pulmonaires;

3° - Diminution des images métastatiques ou même régression totale.

Mais on garde la notion de haute toxicité du produit pour le système nerveux.

Il est difficile de prévoir l'avenir de ces nitrofuranes; de nouveaux dérivés de la Nitrofurazone vont-ils garder le même pouvoir antitumoral en ayant une toxicité atténuée? Ce produit gardera-t-il place aux côtés de la Sarcolysine et des méthodes type triple association?

C H A P I T R E Q U A T R I E M E

L A N I T R O M I N E

I - Le produit

II - Les méthodes expérimentales

III - Les rapports cliniques publiés

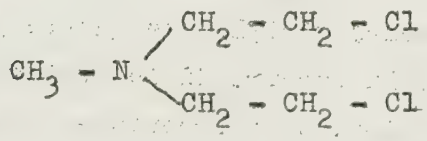
IV - Observations du Centre Léon Bérard.

I- LE PRODUIT

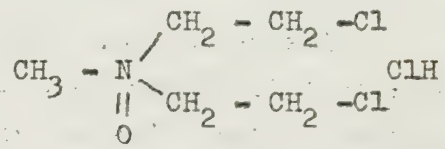
Le Dichlorhydrate de méthyl bis β chloro-éthylamine N oxyde ou NITROMINE, fut synthétisé en 1946 par STAHMANN et BERGMANN .

Elle dérive de la moutarde nitrée par oxydation par un peroxyde hydrogène en présence d'un anhydre organique.

Les formules composées de ces 2 agents sont les suivantes:



Nitrogène moutarde



Nitromine

L'aspect de la Nitromine est celui d'une substance blanche cristallisée, soluble dans l'eau et l'alcool. Elle est plus stable que la nitrogène moutarde (aucun changement dans une solution à 0,5 %, abandonnée 24 heures à la température de 15 degrés).

MORIZO ISHIDATE et TOMIZO YOSHIDA découvrirent l'action inhibitrice du produit sur le sarcome de Yoshida; nous allons aborder son expérimentation.

II - LES ETUDES EXPERIMENTALES -

A - Les expériences faites au Japon.

La tumeur testée était le Sarcome Ascite Yoshida, tumeur transplantée du rat.

Des injections intrapéritonéales de Nitromine furent pratiquées un jour sur deux, pendant quatre à cinq semaines, à la dose totale de 10 à 20 mg du produit par kilog de poids.

Le traitement était entrepris à des intervalles variés à partir du jour de l'implantation de la tumeur.

Les résultats, dans les tumeurs vieilles de quatre jours sont: 40 % de disparition totale de la tumeur. Si le traitement est appliqué le jour même de l'implantation, un pourcentage de guérisons beaucoup plus élevé est obtenu, à l'opposé, si on attend une semaine après l'inoculation, un très petit nombre de rats survit.

B - Les expériences faites en Allemagne.

DRUCKREY étudia l'effet de la Nitromine sur le Sarcome Ascite Yoshida, le Sarcome de Jensen et la Tumeur Walker 256.

Il obtint l'index chimiothérapique maximum en administrant la dose totale de 20 mg par kilog de poids en 4 jours.
Si la première dose était injectée le jour suivant l'implantation, tous les animaux guérissaient de leur tumeur. Si la tumeur avait atteint le poids de 10 grammes ou plus, sa croissance pouvait être ultérieurement ralentie, mais il n'y avait jamais de guérison.

LO, dans le même laboratoire, étudia l'efficacité du produit utilisé en association avec la chirurgie. Si la tumeur locale est enlevée chirurgicalement de façon grossière, 60 % des animaux meurent plus tard de métastase; avec l'administration de Nitromine immédiate

à la dose de 10 mg par kilog de poids et pendant 4 jours, aucun animal ne meurt de sa tumeur.

Si la tumeur locale est enlevée partiellement, 74 % des animaux meurent de métastase;si la Nitromine est administrée, aucun animal ne meurt de sa tumeur.

Toxicité du produit :

Les auteurs japonais et allemands s'accordent pour affirmer la moindre toxicité de la Nitromine comparée à la nitrogène moutarde (la dose léthale est 40 à 50 fois plus forte). Les deux groupes de chercheurs admettent que le produit a l'avantage d'être transporté sous une forme inerte, transformée en forme active dans l'organisme. Si on fait incuber la Nitromine dans une suspension de cellules du Sarcome Yoshida à 5 degrés, on n'obtient aucun effet cytotoxique, alors qu'à 27 degrés l'activité cytotoxique s'accroît.

Les expériences in vitro indiquent que, pour que la Nitronine soit active, elle doit subir une transformation chimique. On suppose qu'il y a réduction en moutarde nitrogène et que le mode d'action est celui de l'agent alkylant. Une partie du composé peut être excrété comme un oxiammonium, le mécanisme exact de la transformation n'est pas connu.

L'effet cytotoxique est une interférence avec le processus mitotique: les chromosomes sont fragmentés, éparpillés ou collés. Des cellules tumorales géantes, avec noyaux géants fragmentés apparaissent, puis, c'est la nécrose cellulaire par caryolyse et cytolyse.

III - LES RAPPORTS CLINIQUES -

A - Posologie et voie d'administration.

La dose moyenne journalière est de 1 mg par kilog de poids jusqu'à 10 mg par kilog, dose totale pour une série.

La voie la plus utilisée est la voie intraveineuse (une ampoule de 50 mg en solution dans du sérum physiologique, la préparation est faite extemporanément).
Les séries sont, en moyenne, de dix jours.

La Nitromine peut être utilisée par voie intrapéritonéale ou intrapleurale à la dose de ½ mg par kilog de poids. Enfin, on cite les voies intra-musculaire, orale, intra-artérielle; dans ce dernier cas, la dose est de 1/10 de mg par kilog de poids.

B - Toxicité chez l'homme.

1° - On ne note pas d'accident de thrombose à la dilution de 2,5 mg / cm3.

Si le produit passe en voie sous cutanée, un érythème en résulte, qui guérit spontanément en 3 à 4 jours.

2° - Les incidents et accidents généraux.

Les nausées et les vomissements surviennent surtout en fin de traitement, deux à quatre heures après l'injection.

Mais, comme pour l'administration de tout agent alkylant, l'accident le plus fréquent est la dépression médullaire. Les altérations hématopoïétiques rétrocèdent en deux à trois semaines en moyenne. Une augmentation passagère des globules blancs est relevée chez deux malades de la statistique de Mrazeck.

Chez les malades débilités, la dépression médullaire et l'état nauséeux apparaissent avec le maximum de fréquence; à l'opposé, les malades vigoureux ont pu recevoir 700 mg de Nitromine, sans présenter

aucun trouble. Enfin, laspermatogénèse est déprimée (NAKAMURA), avec diminution du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes.

C - Résultats globaux.

En 1952, KINAKOVA obtient une régression de 4 sur 6 des chorio-épithéliomes utérins traités. YOSHIDA, en 1955, l'administre sans succès à des carcinomes testiculaires. STOLL, en 1957, rapporte l'action favorable de la Nitromine dans les cas de fibrosarcomes et de myélomes.

La statistique de KAYAMA et de TOKOYAMA, publée en 1958, porte sur 229 malades, dont :

124 cancers avancés,
46 leucémies (aiguës et myéloïdes) ,
4 Hodgkins,
1 myélome multiple,
6 tumeurs du testicule et de l'ovaire,
enfin, des tumeurs cérébrales et médullaires.

Une amélioration est observée dans les cas de:

leucémies myéloïdes
lymphosarcomes,
choriocarcinomes utérins (8 sur 12),
cancer du poumon et de
tumeurs du testicule et de l'ovaire (2 sur 6), avec diminution de la taille de la tumeur, dans ce dernier cas.

La Nitromine, en tant que méthode systématique associée, semble augmenter la durée de survie dans les cancers gastriques.

Les deux auteurs comparent ensuite l'action des 4 agents alkylants:

moutarde à l'azote,
tri-éthylène mélanine
tri-éthylène thiophosphoramide et
nitramine, dans le traitement des tumeurs malignes.

La Nitromine est plus active dans le réticulosarcome; dans le traitement des tumeurs carcinomateuses, il n'y a pas de différence marquée entre les 4 substances chimiothérapiques. A noter que les

tableaux récapitulatifs sont ininterprétables dans le cas de chorio-carcinomes utérins et de tumeurs testiculaires.

SPANN rapporta l'amélioration de malades atteints de tumeurs solides évoluées, avec diminution de la taille de la tumeur, et amélioration des signes fonctionnels; certains malades étaient capables de reprendre leur travail. Cependant, 6 d'entre eux seulement sur 64 ont survécu un an.

La statistique de MRAZECK porte sur 48 malades qui avaient eu un traitement antérieur: chirurgie, radiothérapie, ou un autre traitement chimiothérapique, aucun traitement 3 mois avant la Nitromine. Les tumeurs étaient: digestives,
rénales,
pulmonaires, et
thyroïdiennes.

Citons encore, parmi ces tumeurs, des cancers du sein, de la langue, et un tératome malin. 2 Hodgkins et 2 lymphosarcomes furent traités à la Nitromine, qui provoqua:

5 améliorations sur 48 malades traités, dont les 2 Hodgkins et les 2 lymphosarcomes.

L'auteur écrit, pour expliquer les pauvres résultats obtenus:

" Nous pensons, comme ISHIDATE et DRUCKREY, que cette chimie peut être efficace chez des malades porteurs de tumeurs au premier stade, ou quand on la combine à la chirurgie, pour détruire le tissu résiduel microscopique ou en traitement post-opératoire, pour détruire les cellules libérées dans le sang".

CONCLUSION -

On retient donc de la Nitromine qu'il s'agit d'un produit ayant une faible toxicité par rapport aux autres agents alkylants, qu'elle montre une efficacité un peu plus grande pour les lymphomes, sans spécificité pour une catégorie ou une autre de tumeur solide,

en dehors, peut-être, du chorioépithéliome utérin.

On aurait pu penser que son action dépressive sur la spermatogénèse lui donnant une place spéciale dans le traitement des tumeurs testiculaires, mais nous verrons, avec les observations du Centre Léon Bérard, que les résultats sont peu encourageants, si on considère la rapidité des rechutes.

IV - OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD.

Analyse des observations.

Nous ne retenons que les observations où la Nitromine fut la principale chimiothérapie instituée: sept malades du Centre Léon Bérard, porteurs de tumeurs testiculaires métastatiques, ont été traités à la Nitromine.

Ils avaient tous subi un traitement chirurgical antérieur, ectomie testiculaire, suivie de lymphadenectomie pour l'un d'entre eux.

Les types histologiques des tumeurs étaient carcinomes embryonnaires et dysembryomes malins; pour l'un des malades, nous n'avons pas de réponse histologique.

Mode d'administration et posologie.

Le seul mode utilisé est la voie intra-veineuse, à la dose quotidienne de 50 mg. Le produit est donné pendant dix jours. Cinq malades recevront une seconde série de Nitromine à des intervalles variés de la première, mais au moins dix jours après.

Tolérance

On ne note pas de trouble digestif.

Au point de vue hématopoïétique, on n'observe aucune dépression importante: le chiffre leucocytaire le plus bas relevé est de 2.400, d'ailleurs suivi d'une remontée rapide le surlendemain.

Monsieur PER...

âgé de 28 ans, entre au Centre Léon Bérard le 14 Novembre 1959.

Son histoire clinique avait débuté en 1956 par une augmentation de volume du testicule droit. En Mai 1959, un syndrome douloureux de l'hypocondre droit est apparu. En Août, l'état général est mauvais et il présente des masses latéro-aortiques droites volumineuses. L'ectomie testiculaire est pratiquée le 6 Novembre, l'examen histologique de la pièce révèle qu'il s'agit d'un carcinome embryonnaire.

A l'entrée:

L'état général est altéré, il existe une grosse masse de la région épigastrique.

Les examens radiologiques montrent une hydronéphrose droite.

La cobalthérapie est appliquée du 17 Novembre 1959 au 8 Mars 1960 à la dose de 5000 r / T, l'état général reprend, mais l'oedème des membres inférieurs et la masse abdominale persistent. Le malade refuse toute nouvelle intervention.

En Octobre 1960, le malade présente une masse abdominale de 5 mm de diamètre, des métastases pulmonaires, une température à 39°.

Traitement chimiothérapique:

Le malade est mis à la Nitromine (15 au 25 Octobre) à la dose totale de 500 mg.

La température se normalise, l'état général remonte, la masse

abdominale régresse, les images pulmonaires diminuent de volume.

Deux mois après, les métastases pulmonaires reprennent leur évolution, le diaphragme droit est ascensionné.

En Février 1961, le malade revient pour dyspnée aiguë, température à 39°; il présente un syndrome de compression de la veine cave supérieure et une énorme masse épigastrique et de l'hypocondre droit. La radiographie pulmonaire montre l'absence de parenchyme aéré du côté droit.

Une seconde série de Nitromine (12 au 22 Février) est reprise, dont l'effet est très net fonctionnellement et radiologiquement. Il sort du service avec un traitement à l'Endoxan. Mais son état s'aggrave rapidement. Exitus du malade le 9 Avril.

Conclusion: la première série de Nitromine a eu un effet sur la température et l'état général, la masse abdominale a diminué, ainsi que les métastases pulmonaires. Après la rechute, une seconde série de Nitromine a encore influencé les signes fonctionnels et les métastases pulmonaires, mais de façon très temporaire.

Monsieur DOR...

âgé de 26 ans, entre au Centre Léon Bérard le 12 Octobre 1959 pour métastases d'un dysembryome.

Il avait subi, en Juin 1958, une ectomie testiculaire: la première réponse histologique de la pièce opératoire était séminome, un nouvel examen ultérieur montrera qu'il s'agissait en fait d'un dysembryome.

En Juillet et en Août un traitement radiothérapique de 4.400 r est appliqué.

A l'entrée:

Le malade présente des douleurs lombaires et sacro-iliaque

droite, sans masse palpable.
Le cliché pulmonaire montre une métastase pulmonaire droite et une image sous-claviculaire.
Le traitement institué est la Cobalthérapie à la dose de 2.500 r/ T sur un champ antérieur et postérieur droit. Ce traitement échoue.
Le 25 Décembre, un traitement à la Nitromine est bien supporté, mais n'est suivi d'aucun résultat. La radiographie pulmonaire est inchangée.
Le 15 Mars 1960, l'état du malade s'aggrave rapidement; un dernier cliché révèle une image en lâcher de ballons. Le 25 Mars, exitus du malade.

Conclusion : nous avons là un échec total de la Nitromine.

Mr BOU...

âgé de 34 ans, entre au Centre Léon Bérard le 12 Septembre. Sans antécédents, son histoire clinique remonte à fin 1959, où le malade s'aperçoit d'une augmentation de volume du testicule gauche.
Le traitement est l'ectomie testiculaire non suivie de lymphadénectomie (refus du malade); la réponse histologique étant un mésoblastome indifférencié en avait fait poser l'indication.

A l'entrée:

l'état général est mauvais, le malade accuse des douleurs lombaires, abdominales, un syndrome sub-occlusif.
A l'examen, on note:
1/ une masse abdominale gauche mal délimitée,
2/ une adénopathie inguinale de la grosseur d'une orange.

La radiographie pulmonaire révèle un nodule de la base gauche, de 1 cm ½ .

Le traitement est mixte, physio et chimiothérapique, du 13 Septembre 1960 au 1er janvier 1961 = grille-thérapie: 1.800 r (champ inguinal gauche et hypocondre gauche).

En Mai 1961 , l'état du malade s'est aggravé: il présente une adénopathie inguinale du volume d'une orange. La masse abdominale va de la F.I.D. à l'hypocondre gauche. La radiographie pulmonaire montre un lâcher de ballons, un médiastin élargi, un comblement des culs de sac diaphragmatiques.

Le traitement à la Nitromine est institué: 10 injections de 50 mg du 5 Octobre au 15 Octobre.

Résultat: 1/ la masse abdominale régresse,
2/ celle de l'hypocondre gauche s'individualise,
3/ l'adénopathie sus-claviculaire diminue de volume et devient comme une mandarine.

Un mois après, le malade présente une nouvelle aggravation, la masse abdominale progresse rapidement.

On institue un traitement au Méthotrexate : 10 comprimés par jour du 2 novembre au 5 novembre, qui entraîne une stomatite, une diarrhée importante et une leucopénie à 400. Décès le surlendemain.

En conclusion : Retenons l'effet fugace de la Nitromine sur la métastase lymphatique abdominale et sus-claviculaire (Exitus un mois après).

Mr CON...

Il s'agit d'un malade de 24 ans, dont l'histoire clinique a débuté par une gynécomastie, des crises de colique néphrétique droite. Il subit une ectomie testiculaire, suivie d'un curage ganglionnaire (mais une masse adhérente à la veine cave inférieure et à l'aorte ne peut être enlevée).

A l'entrée, le 18 Juillet 1961 :

Le malade est cachectique, présentant des douleurs abdominales et lombaires, des hémoptysies.

L'examen révèle un empâtement para-ombilical droit, et la radiographie une image en lâcher de ballons.

Les traitements: cobalthérapie et Nitromine sont entrepris simultanément.

Au bout de dix injections de Nitromine, les signes fonctionnels s'améliorent, mais de façon transitoire, tandis qu'une adénopathie sus-claviculaire gauche apparaît.

La cobalthérapie du 18 Juillet au 21 Septembre 1961 est de 1000 r/T sur un champ abdominal, de 900 r sur le champ cervical gauche, de 300 r sur le champ lombaire. L'adénopathie sus-claviculaire régresse.

Une deuxième série de Nitromine est entreprise.

Le 9 Septembre, un cordon veineux apparaît au niveau de la cuisse gauche. La métastase pulmonaire progresse, tandis que la phlébite traîne. Exitus.

Conclusion :

L'effet de la Nitromine aura été limitée à une légère amélioration des signes fonctionnels, sans aucun effet objectif sur la métastase pulmonaire, une adénopathie sus-claviculaire est apparue sous traitement.

Mr FAN...

âgé de 26 ans, entre au Centre Léon Bérard le 22 Septembre 1960.
L'histoire clinique avait débuté en Juillet 1959 par une augmentation rapide de volume du testicule droit.
En Août, l'ectomie testiculaire (sans résultat histologique) fut suivie d'un traitement radiothérapique de 5820 r (en 3 champs: lombaire médian, inguinal droit, lombaire D).
En Juillet 1960 une métastase abdominale est responsable de troubles digestifs et de douleurs lombaires.
Du 29 Août au 14 Septembre, le malade reçoit un complément radiothérapique de 1375 r.

A l'entrée:

il s'agit d'un malade présentant une masse épigastrique paraombilicale droite du volume d'un pamplemousse; dans les jours suivants une sciatique gauche apparaît. Le traitement cobalthérapique de 525 r/ T est suivi d'un traitement chimiothérapique.
La Nitromine est administrée du 8 au 18 Octobre.
Le syndrome douloureux disparaît, la masse abdominale diminue, cependant une métastase pulmonaire apparaît. Une semaine après l'arrêt du traitement, la névralgie sciatique récidive.
Le 24 Octobre, un traitement au Methotrexate est institué, suivi d'accidents digestifs qui en nécessite la suspension après 250 mg.
Le 2 Novembre, la Nitromine est reprise sans aucun effet, les douleurs deviennent intolérables, alors que la masse abdominale augmente et qu'un syndrome subocclusif s'installe. Exitus du malade le 17 Novembre.

Conclusion :

Dans cette observation, l'effet de la Nitromine s'est révélé très temporaire (une semaine): 1°) sur les signes fonctionnels 2°) sur la masse abdominale.

Mr RE...

âgé de 27 ans, entre au Centre Léon Bérard le 29 Septembre 1961, sans antécédents. Son histoire clinique avait débuté en Février par une augmentation du testicule gauche.
L'ectomie testiculaire fut pratiquée en mars, et la biopsie révéla un dysembryome.

A l'entrée: le malade se présente avec 1°) un gros paquet ganglionnaire sus-claviculaire; 2°) une gynécomastie; 3°) une métastase pulmonaire en lâcher de ballons.
Les examens biologiques montrent une élévation de la F S H à 160 U, les prolans B sont compris entre 33 et 100 U par litre dans les urines.
Un traitement à la Nitromine est institué du 4 au 13 Octobre (500 mg).
Il provoque la disparition des douleurs lombaires, la diminution des masses sus-claviculaires d'un tiers, la négativation des gonadostimulines, cependant la radiographie pulmonaire reste inchangée.
Une seconde série de Nitromine est instituée dix jours plus tard, mais à la 5ème injection des douleurs thoraciques à caractère pleural apparaissent.
En Novembre, alors que le malade devait être hospitalisé pour une tentative de chimiothérapie combinée, on apprend qu'il est en très mauvais état. Exitus.

Conclusion: La Nitromine a agi sur les signes fonctionnels, sur les métastases sus-claviculaires, sur les gonadostimulines de façon temporaire.
Son effet a été nul sur les métastases pulmonaires.
Après un mois et demi, rechute et détérioration rapide de l'état général, exitus.

Mr DUM...

âgé de 25 ans, entré au Centre Léon Bérard le 15 Février 1962.
Son histoire clinique débute en Août 1961, par une tuméfaction de l'hypocondre gauche, puis, secondairement, des douleurs vives au niveau du testicule gauche.
En Février 1962, il subit une ectomie testiculaire; la biopsie révèle une tumeur embryoïde de grande malignité.

A l'entrée: il présente un mauvais état général, de la dyspnée, une expectoration hémoptoïque.
L'examen clinique montre une masse de volume d'un melon, siégeant sous les fausses côtes gauches, et fixée au plan prévertébral.

Les examens complémentaires:
la radiographie pulmonaire révèle une métastase en lâcher de ballons.
La lymphographie objective le bloquage de toute la région lombaire gauche, avec refoulement de l'uretère et du rein.
Les Prolans B sont compris entre 500 et 2000 U par litre de sérum.
Le 16 Février: un traitement à la Nitromine est institué pendant 10 jours sans aucun effet. Deux semaines après, reprise du traitement, une injection tous les 2 jours, puis tous les 3 jours.
Le 10 Avril, l'état général du malade a baissé rapidement.

Conclusion : c'est un échec total de la Nitromine: les métastases ont évolué rapidement.

Conclusion sur l'activité de la Nitromine dans nos observations.

Dans les sept observations considérées, où la Nitromine fut la principale chimiothérapie employée, les résultats furent nuls dans deux cas, partiels dans les autres cas.

Dans un cas, l'effet se limite à une amélioration des signes fonctionnels. Dans quatre cas, les métastases lymphatiques furent influencées de façon très temporaire.

Dans un seul cas, la Nitromine agit sur les métastases pulmonaires.

Les reprises de traitement à la Nitromine (5 cas) n'ont apporté une rémission que dans une seule observation. Les sept malades sont morts dans des délais rapides, de 1 à 5 mois après le traitement.

Nous disposons encore d'une observation où la double chimiothérapie (Nitromine - Méthotrexate) fut appliquée pour suspicion de métastase lombaire, le malade va bien actuellement, mais nous ne pouvons affirmer l'efficacité du traitement.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD

TRAITEES A LA NITROMINE

TYPE HISTOLOGIQUE	TRAITEMENT ANTERIEUR	METASTASES ET GONADO-STIMULINES	EFFETS DE LA NITROMINE	DUREE
CARCINOME EMBRYONNAIRE Mr Per... 28 ans	Ectomie testiculaire Cobalthérapie	1/ Abdominale 2/ Pulmonaire	1/ sur la θ et l'état général 2/ Dim. de la masse abdominale 3/ Dimin. des images pulmonaires	2 mois après rechute. La Nitromine agit de nouveau objectivement. Nouvelle rechute et exitus 5 mois après le début du traitement.
DYSEMBRYOME Mr Dor... 26 ans	Ectomie testiculaire Radiothérapie Cobalthérapie	1/ sus-claviculaire gauche 2/ pulmonaire	Effet nul	Exitus 4 mois après
MESOBLASTOME INDIFFERENCIE Mr Bou... 34 ans	Ectomie testiculaire Lymphadénectomie refusée Grille-thérapie	1/ inguinale 2/ abdominale 3/ lâcher de ballons 4/ sus-claviculaire	1/ sur la métastase abdominale 2/ diminution de l'adénopathie sus-claviculaire	Rechute un mois après le traitement. Exitus

DYSEMBRYOME MALIN Mr Con...	Ectomie testiculaire Curage ganglionnaire	1/ abdominale 2/ lâcher de ballons	Associé à la cobalthérapie Amélioration des S.F. Aucun effet sur les métastases	Exitus 2 mois après
DYSEMBRYOME MALIN Mr Rey...	Ectomie testiculaire	1/ sus-claviculaire 2/ lâcher de ballons 3/ Gynécomastie 4/ augmentation des prolans	1/ diminution de la masse sus-claviculaire 2/ négativation des examens biologiques	Exitus 2 mois après
NON CONNU Mr Fan...	Ectomie testiculaire Radiothérapie	Masse abdominale	Diminution de la masse abdominale avec disparition du syndrome compressif, mais appatition de métastase pulmonaire	La rémission dure une semaine. Exitus 1 mois ½ après
TUMEUR EMBRYOIDE de haute malignité Mr Dum...	Ectomie testiculaire	1/ masse prévertébrale 2/ lâcher de ballons 3/ diminution des prolans	Effet NUL	Exitus 1 mois après

C H A P I T R E C I N Q U I E M E

LA SARCOLYSINE

I - Le produit.

La Sarcolysine, ou chlorhydrate de D.L.P. di 2 chloroéthylamino-phénylalanine, fut synthétisée par KHOKOV en 1953, sur l'hypothèse du Pr LARIONOV: l'adjonction au groupe cytotoxique d'un acide aminé doit renforcer l'action de l'agent alkylant en le portant sur les cellules cancéreuses, siège de synthèse protéique particulièrement intense.

Sa formule est la suivante :

L'étude expérimentale du produit fut entreprise de 1953 à 1954 à l'Institut de Pathologie Expérimentale et de Traitement du Cancer de l'Académie des Sciences médicales.

A la même époque, BERGEL et STOCK , à Londres, synthétisent la Sarcolysine dans sa forme lévogyre (Melphalan L ou CB 3025).

II - Expérimentation.

LE MATERIEL -

La Sarcolysine fut appliquée à dix souches de tumeurs transplantées du rat et de la souris: sarcomes, tumeurs épithéliales (travail de TROUCHEIKIRA).

La substance a aussi été appliquée à la tumeur Brown Pearce du lapin et dans la leucémie L (10.1) de la souris.

LES RESULTATS -

Dans quatre souches de tumeurs, la régression fut totale: dans le sarcome 45 du rat dans une proportion de 100 %, puis le Sarcome 298 de la souris, le sarcome à cellules polymorphes du rat de TARASCHANSKAYA, et enfin dans le lymphosarcome de la souris dans des proportions respectives de 90 %, 20 % et 17 %.

Sur les autres souches, on observe une inhibition importante de la croissance tumorale: Sarcome M. I du rat, Adénocarcinome de la glande mammaire de la souris, carcinome indifférencié de GUERIN, tumeur d'HERLICH. Le travail de TROUCHEIKIRA montre, en outre, que seule la forme L de la phénylalanine est active. Sur la tumeur Brown Pearce et dans la série de leucémies L (10.1), un effet notable du produit est obtenu.

ETUDE MICROSCOPIQUE -

L'examen histologique des tumeurs du Sarcome 45 du rat, ayant subi une régression complète sous l'effet de la Sarcolysine, montre, dès le début du traitement, une altération des cellules tumorales et du stroma. Les dimensions du corps cellulaire et des noyaux sont augmentées, les phénomènes dégénératifs suivent, les cellules sont détruites et se résorbent sans laisser de trace. Au

niveau du stroma, on a de l'oedème et une augmentation dss fibres collagènes.

L'étude au microscope luminescent des tissus du Sarcome 45 chez les animaux traités prouve les changements dans les nucléoprotéines du noyau et du cytoplasme apportés par la Sarcolysine.

Dans les colorations vitales avec l'orange acridine, les noyaux des cellules non traitées montrent une grande fluorescence, et le cytoplasme une faible coloration; vingt quatre à quarante huit heures après le début du traitement, la luminescence du cytoplasme est augmentée, il devient de couleur rose intense. Les cellules tumorales changent d'aspect: elles ont un volume plus grand, deviennent graisseuses, la membrane nucléaire épaissit, la chromatique se durcit, le nombre des mitoses baisse, les mitoses pathologiques apparaissent, finalement les cellules du Sarcome se lysent, il subsiste un petit noyau de tissu cicatriciel. Les recherches de NOVIKOVA font conclure à une inhibition importante de l'incorporation du phosphore radioactif dans l'acide désoxyribonucléique des tissus néoplasiques. Les techniques histochimiques utilisées par De BARBIERI et SCEVOLA (Milan) montrent que la Sarcolysine ramène à la normale les activités enzymatiques de la cellule sarcomateuse.

Par ailleurs, PRESNOV décrit les changements progressifs des cellules tumorales et du stroma: l'apparition de mitoses anormales, la désintégration des cellules, le stroma croissant relativement en même temps que les cellules cancéreuses diminuent de nombre. Finalement il reste, au lieu de la tumeur, un petit nombre de fibroblastes et de leucocytes.

DUREE DU PASSAGE SANGUIN -

Les expériences de circulations croisées chez les lapins montrent que la concentration veineuse du produit diminue rapidement, cependant une certaine quantité du produit circule dans le sang pendant une à deux heures (la nitrogène moutarde disparaît en cinq minutes).

PROPRIETES DU PRODUIT DEDUITES DE L'EXPERIMENTATION -

1°/ Sa moindre toxicité.

JDANOV établit le rapport: dose léthale 50, sur la dose donnant 50 % d'inhibition dans la croissance du Sarcome 45 du rat.

L'indice de thérapeutique ainsi établi est de 71 pour la Sarcolysine, alors qu'il est de 1,1 pour la Cariolysine, de 8 pour le Dégranol, de 14 pour le Tépa, de 20 pour le E 39, de 24 pour le Tepa,de 48 pour le Dopan. La marge de sécurité est donc beaucoup plus élevée avec la Sarcolysine.

2°/ Sélectivité d'absorption.

La Sarcolysine est absorbée sélectivement par les tissus des tumeurs répondant à ce produit.

La Sarcolysine administrée à des lapins avec Brown Pearce Tumeur, affecte moins le système hématopoïétique que celui des lapins sans tumeur.

En traitant des rats avec grosse tumeur Sarcome 45, les hautes doses de Sarcolysine montrent moins d'effet toxique que si elle est administrée à des porteurs de petites tumeurs.

Si on administre la Sarcolysine en intra-péritonéale, les vaisseaux clampés, l'effet sur le système hématopoïétique est plus important que lorsque la tumeur est irriguée.

Le Pr LARIONOV conclut à la sélectivité du produit, dont le support est un substrat tissus cancéreux et produit.

3°/ Sa durée d'élimination.

Elle est moins rapide que celle de la moutarde nitrogène, JDANOV , par des expériences de circulations croisées chez le lapin, retrouve le produit actif 2 heures après l'injection.

4°/ La résistance acquise.

Chez les rats porteurs de Sarcome 45, traités à dose insuffisante pour amener la régression de la tumeur, on note l'apparition d'une résistance acquise de la tumeur au produit. Ainsi, si une de ces tumeurs est greffée dans le flanc droit d'un autre rat déjà porteur à gauche de Sarcome 45, un traitement à la Sarcolysine fait disparaître la tumeur à gauche et laisse se développer la tumeur "résistante implantée".

III - EXPERIENCES CLINIQUES -

A - TRAVAUX DES AUTEURS RUSSES -

Mode d'administration et posologie.

Comme pour toutes les préparations du groupe des chloroéthylamines qui inhibent l'hématopoïèse, une grande importance est attachée au mode d'application de ces produits (Pr BLOKHIN). Un intervalle d'une semaine est laissé entre chaque dose administrée.

Voies d'administration: intraveineuse, 50 mg une fois par semaine, d'une solution à 0,5 %, puis à doses dégressives jusqu'à un total de 200 à 250 mg.

Les auteurs russes employèrent d'abord cette voie, puis la voie orale, comprimés à 10 mg, la première dose étant de 50 mg.

Spectre d'action sur les tumeurs humaines.

La Sarcolysine fut étudiée au département clinique à l'Institut

de pathologie expérimentale et de traitement du cancer, à partir de novembre 1954.

Les résultats furent étudiés par les Docteurs: CHEBOTAREVA, MERKAULOVA, ORLOVSKAYA, PEREVODTCHIKOVA, sous la direction du Professeur BLOKHIN.

Dans une première étape, la Sarcolysine fut administrée à 109 cas de tumeurs variées, et seulement à des malades "incurables".

Sont sensibles à la Sarcolysine, par ordre décroissant: les séminomes du testicule (spécialement les métastases de ce cancer), le réticulosarcome, la tumeur d'Ewing, l'angioendothéliome.

Sont résistants au produit: Hodgkins, ostéo et chondrosarcomes, fibro et myosarcomes, mélanoblastomes, cancers de l'estomac et du sein.

Les tumeurs moyennement sensibles: tumeurs du foie et des voies biliaires.

Tolérance.

Comparativement aux autres agents alkylants, elle est bien tolérée chez les malades.

Incidents.

Nausées, anorexie, vomissements dans un tiers des cas.

Accidents.

C'est l'effet sur l'hématopoïèse qui est, comme pour tous les agents alkylants, le plus prononcé: leucopénie et thrombocytopénie.

Les numérations formules seront répétées, en particulier en fin de traitement: le moment où la tumeur est réduite est aussi le moment où l'hématopoïèse est la plus touchée.

A noter que les malades ayant subi un traitement radiothérapique sont beaucoup plus sensibles: les médecins soviétiques laissent toujours un repos d'un mois entre chimiothérapie et radiothérapie.

Action sur le coeur.

Seules des altérations furent notées chez des porteurs de lésions organiques. La Sarcolysine agit sur la conductibilité et l'excitabilité cardiaques.

Action sur le parenchyme hépatique et pancréatique.

L'effet est nul.

Résultats concernant les tumeurs du testicule.

Les premières statistiques russes publiées en 1957 portaient sur 32 cas de tumeurs testiculaires, dont le diagnostic histologique était confirmé: 24 séminomes du testicule, 8 choriocarcinomes ou tératomes malins.

Alors que ces deux derniers types de tumeurs testiculaires se révélèrent dépourvus de sensibilité à la Sarcolysine, la meilleure action clinique du produit était obtenue dans le cas de séminomes.

21 malades étaient porteurs de métastases à distance. 17 malades avaient subi une ectomie testiculaire, tous un traitement radiothérapique. Les effets positifs obtenus chez 18 des malades furent, chez 9, la résolution totale des métastases, chez les 9 autres, une diminution notable de leur taille.

Chez les malades opérés après traitement chimiothérapique, l'examen histologique du testicule montrait des éléments tumoraux au milieu de plages de nécrose.

Les métastases les plus sensibles sont les métastases lymphatiques.

L'observation la plus illustrative, publiée par le Docteur PEREVODCHIKOVA, est celle d'un homme de 45 ans, porteur de métastases lymphatiques, inguinale et supra claviculaire gauches.

Le traitement antérieur avait été une ectomie testiculaire gauche (en 1951). La Sarcolysine fut introduite dans la veine jugulaire externe, la base de la tumeur était ligaturée. La diminution de la masse sus-claviculaire gauche commence après la première injection; au bout d'un mois et demi, disparition totale de la tumeur. Le cas de ce malade est rapporté en 1959 par le Pr LARIONOV à l'International Symposium de chimiothérapie, le malade n'avait présenté aucune rechute.

Dans une seconde statistique des auteurs russes: 52 tumeurs testiculaires traitées par la Sarcolysine, la sélectivité du produit sur le séminome du testicule est confirmée.

Sur les 27 séminomes testiculaires, deux seulement se sont avérés résistants; sur onze d'entre eux, l'effet obtenu fut la régression complète.

Sur quinze tératomes avec éléments de séminomes, dix ont réagi au traitement.

A l'opposé, les chorioépithéliomes (12) et les tératomes avec plages chorioépithéliomateuses furent résistants au traitement.

Derniers résultats publiés par CHEBOTARYOVA :

De 1954 à 1960, 132 malades étaient traités pour des tumeurs du testicule.

Sur 42 cas de séminomes, tous au dernier stade, 31 avaient eu une ectomie testiculaire auparavant.

Ces malades reçurent la Sarcolysine per os ou en endoveineuse:

21 sur 42 eurent des résultats objectifs durant plus d'un an;

19 sont encore vivants:

4 depuis 1 an

4 depuis 2 ans

5 depuis 3 ans,

4 après 4 ans
et enfin 2 après 5 ans;

Les métastases lymphatiques semblent les plus sensibles. L'ablation du néoplasme primitif est à conseiller.

Conclusion sur l'activité de la Sarcolysine sur les tumeurs testiculaires.

La haute sélectivité de cette substance anticancéreuse, qui agit sur un seul type histologique de tumeur à l'intérieur d'un même organe.

Il est admis qu'on utilise à présent la Sarcolysine pour les diagnostics différentiels des tumeurs testiculaires (Pr BLOKHIN)qui conclut "que les tumeurs, bien que morphologiquement en relation étroite, et localisées dans le même organe, sont essentiellement dissemblables dans des détails métaboliques, qu'il faut perdre l'espoir de trouver une substance anticancéreuse universelle, si bien que l'on doit rechercher différentes préparations contre les différentes tumeurs".

B - EXPERIENCE CLINIQUE DU PRODUIT , RAPPORTEE PAR Bernard John MILLER.

Nous ne nous attarderons pas sur cette statistique.

Les 60 malades cités présentaient des tumeurs avancées; aucun n'était porteur de tumeur testiculaire; des rémissions furent obtenues dans les cas de sarcomes, fibrosarcomes, kaposis sarcomes, fibrosarcomes utérins.

Le mode d'administration chez ces malades était différent: dose de 2 mg par kilog de poids, échelonnée sur quatre jours.

Les critères d'arrêt du traitement étaient la leucopénie à 3.000, une thrombocytopémie à 75.000

Le temps de latence pour obtenir un effet positif est de deux à quatre semaines .

C - PUBLICATION DE CAS ISOLES DE TUMEURS TESTICULAIRES TRAITEES A LA SARCOLYSINE.

J.F. HOLLAND, en 1958, signale dans un article consacré au Melphalan, un cas de carcinome embryonnaire du testicule -; la vérification autopsique a montré une nécrose presque complète de toutes les métastases.

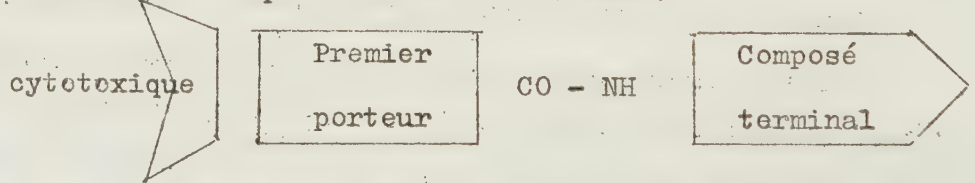
Rose Papac (Londres)

Sur 37 malades, signale deux essais sur des tératomes testiculaires, avec un résultat objectif durant 3 mois: diminution des masses abdominales.

Les peptides de la Sarcolysine.

Le Professeur LARIONOV, poursuivant l'étude de produits type "métabolites alkylants",eut l'idée de "porteur complexe", afin d'obtenir des substances à spectre d'action différent sur les tumeurs.

Le schéma de ces produits est le suivant:



En 1956, le Professeur KNUNIANZ synthétise des peptides de la N formyl sarcolysine et des esters d'acides aminés tels que valine, phénylalanine, méthionine.

SOPHINA étudia ces produits expérimentalement: ainsi les

peptides de la N acétylsarcolysine inhibent la croissance d'un grand nombre de tumeurs transplantables: Sarcome 45, Sarcome 298 - Sarcome Walker.

Les phénylalanine peptides étaient un peu moins actifs sur le Sarcome 45, inefficaces sur le Sarcome 298. Le spectre d'action dépend de la sorte d'acides aminés combinés à la Sarcolysine et des ponts peptidiques. En 1957, STOCK et BERGEL synthétisent plusieurs peptides. En 1958, des peptides de la sarcolysine, avec un acide aminé en 3, sont étudiés. La valine peptide acétylsarcolysine montre parmi eux la plus forte action sur le Sarcome 45.

Certains de ces dérivés peptidiques de la Sarcolysine ont été employés cliniquement par le Pr BLOKHIN.

La N acétylsarcolysine valine éthyl ester, est administrée per os, à la dose de 2 grammes par jour; elle agit sur le séminome, le réticulosarcome, le myélome multiple, le sarcome d'Ewing, et, fait capital, n'a aucun effet dépressif sur la moelle.

La N formyl - Sarcolysine

Le produit et son expérimentation -

La N formyl-Sarcolysine fut synthétisée en 1959, à "L'institut of Medica Materia" de l'Académie chinoise des Sciences médicales. Elle se présente sous forme de poudre amorphe peu soluble dans l'eau, et fut expérimentée chez des rats porteurs de Sarcome Ascite Yoshida, de Walker sarcome 256, et chez des souris avec rétidulosarcome L 2. Elle montre des propriétés inhibitrices marquées à l'égard de ces tumeurs, et comparativement moins de toxicité que la Sarcolysine.

Les études cliniques :

En Avril 1960, la N formyl-Sarcolysime fut administrée à des cancéreux, tous à un stade avancé, dont 32 malades n'avaient eu aucun traitement antérieur; - chez les autres malades, un intervalle libre de deux mois fut respecté entre l'administration de la N formyl-Sarcolysine et le traitement précédent (radiothérapie ou chimiothérapie différente).

Par ailleurs, 17 malades indemnes de rechute reçurent un traitement systématique, mais ne furent évidemment pas compris dans l'évaluation thérapeutique.

Le mode d'administration :

La N formyl Sarcolysine fut donnée en capsules gluténisées, à la dose journalière de 3 à 4 mg par kilog de poids, soit 150 à 200 mg en une seule prise ou en prises fractionnées de 50 mg. Les doses totales chez les malades ont varié de 2,1 gr à 9,9 grammes.

Les résultats -

Ils sont classés en réponses marquées, lorsque la tumeur a régressé totalement ou de plus de la moitié de sa taille primitive.

en réponses favorables, si la tumeur a diminué mais de moins de la moitié de sa taille.
Le produit a montré le plus d'activité sur les séminomes et les lymphomes.

Les 7 séminomes ont tous réagi à la N formyl-Sarcolysine, 5 avec des réponses marquées, 2 avec des réponses favorables.
Trois sont encore vivants, indemnes de rechute après 12 mois, 16 mois et 17 mois.
3 sont morts après rechute, et vécurent entre 3 semaines et 7 mois.
2 cas de séminomes sont publiés dans la statistique, dont nous rapporterons les observations en abrégé :

1er cas : un Séminome métastatique :

Il s'agit d'un malade de 37 ans, souffrant d'une masse abdominale droite depuis 8 ans, qui avait noté l'augmentation rapide de cette masse durant les 2 dernières années.

En Juin 1960, il présente à l'examen une masse abdominale de 21 cm x 14 cm, des adénopathies inguinales, une cryptorchidie droite.

La biopsie de l'aine droite montre qu'il s'agit d'un séminome métastatique.

Le traitement à la N formyl sarcolysine est donné à la dose de 200 mg par jour.

En Août 1960, après une dose de 7 grammes, la masse est réduite aux dimensions de 6 cm x 4 cm.

Mi-août, l'ablation totale de la tumeur est effectuée. Les coupes histologiques présentaient une diminution des cellules tumorales avec fibrose et hyalinisation du stroma.

Un complément de N formyl-Sarcolysine est donné après l'intervention, jusqu'à la dose totale de 8,6 grammes. Le malade reçoit également un traitement radiothérapique de 3.000 r.

Il a repris son travail et, en Février 1962, il était indemne de rechute.

Cas N° 2 : un Séminome métastatique.

Il s'agit d'un malade de 39 ans, présentant une masse intra-abdominale depuis 2 ans.

En Juillet 1954, il avait subi l'ablation d'une masse inguinale.

A l'entrée:

Il était cachectique, présentant une cryptorchidie bilatérale et une masse abdominale de 23 cm x 19 cm. Sa circonférence abdominale sans ascite était de 80 cm. Il était porteur d'adénopathies inguinales.

Le 16 Septembre, un traitement à la N formyl-Sarcolysine était entrepris à la dose de 150 mg en 3 prises.
Au quatrième jour du traitement la régression de la tumeur est très marquée. Le 2 Octobre, le malade interrompt de lui-même son traitement, se croyant guéri. Il avait alors reçu 2,7 grammes de N formyl-Sarcolysine. La tumeur était de 6 cm x 5,5 cm, les adénopathies inguinales avaient disparu.
En Juin 1961, il est réhospitalisé; la masse abdominale a des dimensions inchangées. La laparotomie montre qu'elle est inextirpable.
A l'examen biopsique, les cellules tumorales sont clairsemées et peu nombreuses, avec caryolyse, caryopicnose et fibrose du stroma.
Un second traitement à la N formyl-Sarcolysine est repris le 5 Juin 1961. Le 21 Juin, la masse a encore diminué (5 cm x 3,5 cm).
A l'examen, en Février 1962, le malade était en bon état.

Conclusion :

La N formyl-Sarcolysine, comme la Sarcolysine, présente une sélectivité d'action sur les séminomes, et des survies de plus d'un an en sont déjà publiées.

IV - OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD

Avant d'aborder l'analyse des 6 observations de tumeurs testiculaires traitées à la Sarcolysine, nous allons considérer les règles d'application du traitement, la surveillance, les tumeurs auxquelles il s'adressait.

- Mode d'administration.

La voie utilisée est la voie orale, les prises de Sarcolysine sont espacées d'une semaine, la première dose administrée est de 50 mg à 40 mg, soit 10 à 8 comprimés. Les prises suivantes sont données à dose dégressive de 10 en 10 mg, pendant une moyenne de 7 semaines. Lors des rechutes, le traitement est repris à la dose de 30 mg. Nous avons donc suivi la technique d'administration des auteurs russes, et nous n'avons pas administré de dose inférieure à 30 mg, préférant espacer les doses en cas de leucopénie au lieu de les diminuer.

- Surveillance.

En dehors de la surveillance clinique journalière, qui note les troubles digestifs éventuels, les numérations globulaires sont répétées une fois par semaine en moyenne, toutes les quarante-huit heures en cas de leucopénie.

Les leucopénies inférieures à 3.000 déterminent l'arrêt du traitement, l'administration d'Adénine, soit par voie orale, soit par voie intraveineuse.

- Les tumeurs envisagées.

Il s'agissait dans 4 cas de séminomes confirmés histologique-

ment, (chez l'un de ces malades les coupes furent revues étant donné la radiorésistance de la métastase); le 5° cas illustre l'application de la Sarcolysine dans le diagnostic différentiel des tumeurs du testicule. La pièce opératoire, après le traitement initial à la Sarcolysine, n'a plus montré de tumeur, mais dans le liquide d'hydrocèle des cellules malignes étaient présentes. On a admis le séminome par la sensibilité des métastases et de la tumeur au traitement.

La dernière observation concerne une tumeur testiculaire étiquetée séminome très atypique.

Les malades étaient tous porteurs de métastases, soit patentes cliniquement, soit décelées par les investigations radiologiques.

Les malades, sauf le cas cité plus haut, avaient eu un traitement chirurgical et radiothérapique antérieur.

3 de mos observations ne permettent pas de conclure, pour des raisons que nous verrons ultérieurement. Chez un malade, on a relevé une leucopénie sévère. Enfin la Sarcolysine, dans le 5ème cas envisagé, a eu une action remarquable. A l'opposé, le traitement échoua chez le malade où l'évolution clinique avait fait douter du diagnostic histologique de séminome.

- Analyse des observations.

1ère observation: Monsieur ESC...

âgé de 23 ans, sans antécédents, entre au Centre Léon Bérard le 4 Mai 1959.

Le traitement antérieur avait consisté en une extomie testiculaire gauche pour Séminome (Octobre 1958), suivie de radiothérapie, à la dose de 3.200 r (champ thoracique et abdominal). Une deuxième tentative d'irradiation fut mal supportée.

A l'entrée:

L'état général est médiocre.

Il accuse un point douloureux thoracique gauche, des douleurs lombaires irradiées aux cuisses.

L'examen clinique montre:

1°-une masse ganglionnaire sus-claviculaire gauche, allant de la clavicule au milieu du cou (de la grosseur d'une petite poire);

2° - une masse prévertébrale polycyclique.

Les examens radiologiques complémentaires font découvrir une métastase pulmonaire en "lâcher de ballons".

Les examens biologiques (FSH, prolans B, oestrogènes urinaires) sont négatifs.

- Le traitement:

Le malade reçoit, du 5 Mai au 15 Juin, 210 mg de Sarcolysine (la dpse initiale étant 50 mg).

- Résultats: le 16 Juin 1959.

L'adénopathie sus-claviculaire gauche a diminué de moitié.

Dans les deux premières semaines du traitement, la masse abdominale a régressé, avec disparition du syndrome radiculaire.

Mais la reprise des douleurs dans les membres inférieurs fut rapide; de nouveau une volumineuse masse épigastrique était perçue.

Les métastases pulmonaires n'ont pas été influencées; elles ont continué à évoluer, avec apparition d'un épanchement pleural droit, une dyspnée intense, nécessitant des opiacés.

Le 18 Juin, l'état du malade se détériora rapidement, exitus dans un tableau d'insuffisance respiratoire.

L'autopsie n'a pas été faite.

Conclusion :

La Sarcolysine a eu un effet fugace:

1°) Sur la métastase lymphatique sus-claviculaire (diminuée de moitié);

2°) sur la métastase lombaire, mais pendant deux semaines;

3°) la métastase pulmonaire a continué à évoluer.

2ème observation: Monsieur BAU...

âgé de 35 ans, entre au Centre Léon Bérard le 4 Janvier 1958.

Dans ses antécédents, il avait subi une intervention chirurgicale pour hernie inguinale droite.

Le traitement antérieur était une ectomie testiculaire droite pour séminome du testicule (9 Décembre 1957).

Son état à l'entrée:
L'état général était bon. Il ne présentait aucun signe fonctionnel.
A l'examen clinique, on notait un empâtement rétrocrural droit.
Du 4 Janvier au 20 Février, il reçoit un traitement radiothérapique de 11.000 r en cinq champs.
Il va bien jusqu'en Mai 1959. A cette date, l'examen clinique montre une masse prévertébrale (au niveau de la suatrième, cinquième lombaire), du volume d'un melon. Du 28 Mai au 6 Juin, il reçoit un traitement au Cobalt de 2.900 r/T.
En Novembre 1959, les douleurs inguinales droites apparaissent.
A l'examen clinique, on trouve un empâtement lombo-aortique droit.
Les examens radiologiques complémentaires objectivent le silence rénal droit total, la compression du fond coecal.
La Cobalthérapie est reprise jusqu'au 20 Novembre, 1.350 r/T sans aucune amélioration des métastases; de plus, une masse épigastrique apparaît.
Un nouvel examen histologique confirme le séminome sur une coupe de la pièce opératoire.
La radiographie gastro-duodénale montre le refoulement de la grande courbure antrale et du cadre duodénal.

Le 22 Novembre, un moeléna fait arrêter le traitement au Dectancyl.

Le 10 Décembre, le malade passe en médecine. Il reçoit 10 injections de Nitromine (la Sarcolysine manquait dans le Service).

Sans aucune modification de la masse épigastrique, une leucopénie à 3.200 est relevée.

Le 22 Janvier, il reçoit 40 milligrammes de Sarcolysine, mais les globules blancs, de 3.400 tombent à 1.000.

La Sarcolysine ne pourra être reprise, l'évolution du malade étant rapide.

Le 5 Février, il présente une phlébite; un traitement à la butazolidine est entamé. Le 8 Février, une hématémèse fait suspendre ce traitement.

Dès lors, les hématémèses se succèdent, tandis que la masse épigastrique s'étend jusqu'à l'ombilic. Malgré l'hydratation, un syndrome d'hypokaliémie, d'hypochlorémie s'installe.

Le malade est emmené in extrémis, le 18 Février.

Cette observation ne peut servir d'illustration à la Sarcolysine. Les échecs des traitements radiothérapiques et cobalthérapiques font supposer que les métastases n'étaient pas du même type histologique que la tumeur.

La prise unique de 40 milligrammes de Sarcolysine a déterminé une leucopénie.

3ème obs. : Monsieur DEC...

âgé de 24 ans, sans antécédents, entre au Centre Léon Bérard le 16 Janvier 1960.

Son histoire clinique remonte à Septembre 1959, par l'apparition de douleur, parallèlement, augmentation de volume du testicule droit. En Décembre, il souffre de douleurs lombaires.

Le traitement antérieur à l'entrée au Centre Léon Bérard est une ectomie testiculaire droite pour séminome.

A l'entrée, il présente une masse épigastrique palpable en avant et à droite de la colonne vertébrale.

L'urographie intraveineuse montre un uretère rétréci en deux points, et une hydronéphrose droite.

Les tests biologiques sont négatifs.

Traitement:

- du 26 Janvier 1960 jusqu'au 20 Février, il reçoit 4.000 r en 3 champs (médiastinal antérieur - médiastinal postérieur - sus-claviculaire gauche);
- du 18 Janvier au 19 Février, le traitement cobalthérapique de 2.900 r/T (champ iliaque et épigastrique);
- du 22 Mars au 6 Ayril - Grillethérapie 6750 r (iliaque-épigastrique, sus-claviculaire).

Le traitement chimiothérapique est entamé de façon systématique:

- le 22 Avril: première prise de Sarcolysine: 50 mg. On doit noter qu'avant l'attaque de ce traitement, le bilan du malade était devenu négatif (les urographies étant redevenues normales).

Les prises sont hebdomadaires à dose décroissante; le traitement dure pendant six semaines.

La dose totale administrée est de 190 milligrammes. Depui, le malade est suivi régulièrement et va bien.

- Tolérance:

L'administration de la Sarcolysine fut bien supportée.

On ne note aucun trouble digestif (le malade recevait deux suppositoires de Marzine les jours de prise du produit).

Les leucocytes se maintiennent à un taux relativement bon, une seule chute à 2.800, suivie de remontée à 4.400 la

semaine suivante (or, le traitement radiothérapique avait entraîné une leucopénie à 1.800).

- Traitement associé :

Le Cortancyl et le Synthrogène étaient arrêtés dès Février du fait de gastralgies.
Le Leuco 4 est donné à son départ pour une période de 20 jours.

Conclusion :

Nous avons là l'exemple d'un traitement chimiothérapique associé de façon systématique à la radiothérapie.

4ème Obs. : Monsieur ROM...

âgé de 47 ans, entre le 9 Mars 1961 au Centre Léon Bérard.
Dans ses antécédents, on relève une ectopie testiculaire gauche.

L'histoire clinique débute en Janvier 1961, par une augmentation de volume du testicule gauche.

Le traitement antérieur a consité en une ectomie testiculaire gauche.

A l'entrée:

l'état général est bon, le malade n'accuse aucun signe fonctionnel. De l'examen clinique, on retient un empâtement de la fosse iliaque gauche.
L'urographie intraveineuse objective une déviation de l'uretère gauche vers l'extérieur.
Les tests biologiques sont négatifs.

Traitement:
Du 14 Mars au 29 Mars, la grillethérapie est appliquée en 2 champs (inguinal gauche, épigastrique) à la dose de 6.000 r.
Du 30 Mars au 8 Mai, la grillethérapie est poursuivie à la

dose de 13.500 r, en 4 champs (inguinal, épigastrique, postérieur et sus-claviculaire).
Le traitement physiothérapique est complété par la Cobalthérapie: 1.500 r/T sur un champ abdominal, associée au traitement chimiothérapique. Il n'y aura pas eu d'intervalle , comme dans l'observation précédente, entre physiothérapie et chimiothérapie.
Le 11 Mai, la première prise de Sarcolysine est donnée, soit 50 mg. L'administration du produit est suivie de poussée thermique et de vomissements.
A chaque nouvelle prise, on note un clocher thermique; le 1er Juin, la température prend un caractère oscillant, sans foyer de suppuration. On arrête la Sarcolysine après une dose totale de 120 milligrammes.
Le trajet urétéral gauche s'était normalisé à partir du 15 Mai 1960.
Ce malade, sorti depuis le 20 Juin 1960 du Centre Léon Bérard, était en excellent état en Novembre 1961, avec reprise du poids, aucun signe de récidive. En Août 1962, l'examen était négatif.

Tolérance:

Les poussées thermiques ont suivi régulièrement les prises du produit, fait rarement noté dans les effets de la Sarcolysine.
Les troubles digestifs se sont amendés après la première prise.
Quant à la courbe leucocytaire, elle marque une chute à 2200 globules blancs, pour remonter à 3600 10 jours après.

Traitement médical associé:

A partir du 29 Mars, 3 comprimés de Cortancyl à 5 mg, et 25 mg de Synthrogène par jour sont administrés au malade.
Pour corriger les leucopénies d'origine chimiothérapique ou

radiothérapique, un traitement au $Leuco_4$ est ajouté.

Conclusion :

Nous avons, là encore, l'exemple d'un traitement à la Sarcolysine, associé de façon systématique à la radiothérapie. On ne peut dissocier l'effet propre de la Sarcolysine.

Seules les statistiques ultérieures pourront nous renseigner avec un recul suffisant, quant à la supériorité de l'association systématique de la chimiothérapie au traitement radiothérapique. - A noter qu'il n'y a pas eu d'intervalle entre les deux méthodes de traitement, sans pour cela obtenir de dépression hématopoïétique.

5ème Observation: Mr SAN... (déjà publiée par le Docteur POMMATAU, Lyon Médical).

Malade de 53 ans, sans antécédents notables, entre au Centre Léon Bérard le 8 Août 1959.

Son histoire clinique a débuté en Janvier 1959 par des douleurs lombaires et la présence d'un nodule dans le testicule gauche. L'état général est atteint depuis mi-juillet.

A l'entrée: l'état général est mauvais et le malade accuse des douleurs abdominales.

A l'examen, la palpation révèle :

1°) une tumeur du testicule gauche, du volume d'un poing, avec lame d'hydrocèle minime;

2°) une tuméfaction profonde prévertébrale.

La radiographie pulmonaire montre une métastase en lâcher de ballons.

Les tests biologiques sont négatifs.

Un traitement à la Sarcolysine est entrepris: 50 mg le 12

août, les prises hebdomadaires étant dégressives de 10 en 10 mg.

Les résultats, après 2 semaines de traitement:
L'état général s'améliore, l'appétit revient, le poids augmente de 2 kilogs, le syndrome douloureux abdominal disparaît.

Après 3 semaines de traitement:
La tumeur testiculaire a diminué d'un tiers, les masses ganglionnaires latéro-vertébrales disparaissent.

Au bout d'un mois, la tumeur testiculaire s'est réduite de moitié. Les métastases pulmonaires commencent à être influencées.
Le cliché pulmonaire du 7 Septembre montre une nette amélioration des lésions.

L'ectomie testiculaire (Dr Mayer) est effectuée le 8 Octobre.
Compte-rendu : on évacue tout d'abord une lame d'hydrocèle de 80 cm3 , dont on demande l'examen histologique.
On ouvre la vaginale; le testicule est petit, très induré sur sa partie supérieure, avec une coulée le long du cordon.

L'examen cytologique du liquide d'hydrocèle et des empreintes du testicule montre des cellules malignes à noyaux monstrueux et nucléolés (Dr MOURIQUAND).

L'examen anatomo-pathologique:
Au niveau de la glande, on constate une mince lame de parenchyme atrophique périphérique et une zone centrale nécrosée avec début d'organisation fibreuse, ne comportant pratiquement pas d'éléments tumoraux visibles, si ce n'est en bordure de certains lobules nécrotiques, quelques grandes cellules qui ont autant la morphologie d'hystiocytes que celle de cellules tumorales.
Il est impossible, sur cette pièce, de faire un diagnostic.
Une semaine après l'intervention, le traitement à la Sarcolysine est continué (30 mg le 14 Octobre, 30 mg le 21 Octobre,

30 mg le 5 Novembre, 30 mg le 3 Décembre).
Le 23 Octobre, la radiographie pulmonaire est pratiquement normale.
Le malade a reçu 320 mg de Sarcolysine en 1959. Le résultat a été une régression presque totale d'une tumeur testiculaire du volume d'un poing, et une disparition presque complète des métastases.
En Mars 1960, après un arrêt de la Sarcolysine (carence du produit dans le service), le malade accuse une baisse de poids et la radiographie pulmonaire montre un nodule parahilaire gauche.
40 milligrammes de Sarcolysine font remonter rapidement l'état général, mais on note sur la radiographie pulmonaire une image ronde parahilaire droite.
Une prise mensuelle de Sarcolysine est administrée au malade qui, en mai, accuse des troubles digestifs; mais son état reste inchangé jusqu'en Septembre; à cette date, les lésions pulmonaires redeviennent évolutives: hiles gauche et droit augmentés de volume, et image arrondie sus-hilaire gauche. On envisage la radiothérapie thoracique, mais, en Novembre, la diffusion bilatérale des lésions fait renoncer à ce traitement.
La Sarcolysine est poursuivie, mais provoque des vomissements à chaque prise. En Décembre, l'intolérance digestive est totale au produit; par contre, l'image pulmonaire est de nouveau pratiquement normale.

En Juillet 1961, le malade va bien, mais est porteur d'une petite image axillaire droite.
En Septembre 1961, les prises mensuelles sont continuées en associant la Sarcolysine au 10.471.
Dans l'année 1961, le malade aura reçu 220 mg de Sarcolysine. Cependant, les métastases pulmonaires droites continuent à grossir, et l'intolérance au produit est invincible en Janvier 1962. Le malade sera mis alors au traitement chimiothérapique combiné.

Tolérance au produit.

Elle a été bonne pendant 9 mois, puis des troubles digestifs apparurent, améliorés au début par la prise simultanée de 10.871. L'intolérance est totale 16 mois après le début de cette chimiothérapie.

Conclusion :

La tumeur testiculaire et ses métastases ont réagi de façon remarquable au traitement; le malade a présenté une rechute en Mars 1960, la Sarcolysine est restée efficace jusqu'en Juillet 1961, soit 2 ans après, sur les métastases pulmonaires, date à partir de laquelle les métastases pulmonaires ne sont plus influencées. - En Janvier 1962, le malade est totalement intolérant et résistant au traitement. Cette observation illustre l'activité de la Sarcolysine qui a, par ses effets sur la tumeur primitive et les métastases, permis le diagnostic de séminome. Elle pose aussi la question de la résistance acquise au produit.

Sixième observation : Monsieur Ber...

âgé de 48 ans, entre au Centre Léon Bérard le 5 Février 1962

Son histoire clinique a débuté par un gros testicule étiqueté "orchitique".

En Mars 1961, il subit une ectomie testiculaire droite pour "séminome très atypique".

Il reçoit un traitement radiothérapique post-opératoire de 3.000 r.

En Décembre 1961, on note une adénopathie rétrocrurale avec circulation abdominale collatérale. Le traitement radiothérapique est repris.

A l'entrée: l'état général est bon.

A l'examen, il présente une masse diffuse et allongée du canal inguinal droit, une grosse masse latéro-vertébrale très dure, une circulation abdominale collatérale.

Les examens complémentaires: la radiographie pulmonaire montre un nodule arrondi à la partie moyenne du poumon droit, une opacité au niveau de la première côte, et un diaphragme droit surélevé.

Les tomographies pulmonaires révèlent de nombreux nodules disséminés.

Sur les radiographies digestives: l'estomac est refoulé par une masse ganglionnaire.

A l'U.I.V. le rein droit est muet.

Enfin la lymphographie décèle un bloquage au niveau de la quatrième lombaire.

Le Professeur PAPILLON met en doute le diagnostic de séminome devant la discordance entre les constatations cliniques et radiologiques d'une part, et les signes fonctionnels de l'autre.
Le traitement à la Sarcolysine est entrepris le 19 Février.
Le malade reçoit 150mg du produit, qui n'influence pas l'évolution.
En Mars, un tableau d'anasarque apparaît . - Exitus le 17 Mars

Conclusion :

Nous avons là un échec total de la Sarcolysine, qui s'explique sans doute par le fait que cette tumeur étiquetée "séminome atypique" par ailleurs radiorésistante et n'ayant pas évolué comme un séminome, était d'un autre type histologique.

CONCLUSION sur l'activité de la Sarcolysine dans nos observations.

Parmi les six malades traités, nous avons:

. Un bon résultat (Mr San.) avec disparition presque totale de la tumeur primitive et des métastases. - Le malade a fait une rechute 8 mois après, mais les métastases pulmonaires sont restées sensibles pendant 2 ans à la Sarcolysine.
Actuellement, le malade est résistant au produit et traité par la simple association au bout de 3 ans.

. Un échec total (séminome atypique) dont l'évolution et la radiorésistance font douter du séminome, ce qui explique l'inefficacité du produit.

. Un effet favorable temporaire (15 jours) sur les métastases lymphatiques. Le décès est survenu un mois après.

. Trois résultats sont ininterprétables quant à l'activité du produit, pour des raisons différentes:

Dans deux cas, la Sarcolysine fut associée de façon systématique à la radiothérapie: on ne peut dissocier son effet. Les deux malades sont vivants et indemnes de rechute, 31 mois et 17 mois après ces traitements.

Dans un cas, la prise de Sarcolysine fut unique, la clinique démentait le caractère séminomateux des métastases. Le malade est mort une semaine après.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD SUR LE TRAITEMENT A LA SARCOLYSINE DES TUMEURS DU TESTICULE

TYPE HISTOLOGIQUE	TRAITEMENT ANTERIEUR	METASTASES	EFFETS	DUREE	TRAITEMENTS ASSOCIES
SEMINOME Mr Esc...	Ectomie testiculaire Radiothérapie	1/ sus-claviculaire g. 2/ masse prévertébrale 3/ métastase en lâcher de ballons	1/ métastase sus-clav. g. 2/ 1 masse prévertébrale	15 jours exitus une semaine après l'arrêt traitement	Leuco 4 ADN
SEMINOME Mr Bau...	Ectomie test. Radiothérapie Cobalthérapie Nitromine	1/ mét. lombo. aort. D 2/ masse épigastrique	(1 seule prise de Sarcolysine) NUL	exitus une semaine après	Dectancyl Leuco 4 ADN
SEMINOME Mr Desch...	Ectomie testiculaire D Radiothérapie Cobalthérapie	1/ masse épig. 2/ hydronéphrose D ayant régressé sous radiothér.	traitement systématique associé	Vivant en bon état 0 récidive	Radiothérapie Cobalthérapie synthrogène Cortancyl - Leuco 4 -andantol R
SEMINOME Mr Rom...	Ectomie testiculaire G Grille-thérapie Cobalthérapie	1 métastase lombaire	traitement systématique associé Disparition mét.	Vivant en bon état	Cobalthérapie
SEMINOME Mr San...	NUL	1/ masse prévert. 2/ lâcher ballons chez porteur d'1 grosse tumeur testiculaire	Disparition presque totale des mét. et de la tumeur primitive	Vivant 1ère rech. 8 mois après. Traité effic. par Sarcolysine pendt 2 ans	Ectomie testiculaire
SEMINOME très atypique Mr Ber...	Ectomie testicul. Radiothérapie	1/ adénopathie inguinale 2/ masse latéro vertébrale 3/ mét. pulmonaire	NUL	Exitus 1 mois après	

C H A P I T R E S I X I E M E

CHIMIOTHERAPIE COMBINEE DANS LE TRAITEMENT DES TUMEURS TESTICULAIRES .

I - GENERALITES SUR LA METHODE .

1° - Naissance de la Chimiothérapie combinée.
2° - Les agents utilisés.
3° - Les types de tumeurs auxquels s'applique la combinaison chimiothérapique.
4° - Posologie et mode d'administration des différentes associations.
5° - Tolérance.

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS AMERICAINES .

A - Statistiques du Docteur LI .

1° - La statistique de Novembre 1960.
2° - La statistique de Mai 1961.

B - Documents du Professeur HELLER.

III - OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD .

I - GENERALITES SUR LA METHODE.

1°/ - NAISSANCE DE LA CHIMIOTHERAPIE COMBINEE

La conception d'association en thérapeutique médicale n'est pas nouvelle: les résultats en matière de traitement de la tuberculose pulmonaire sont évidents, moins probants dans les autres infections bactériennes.

En matière de chimiothérapie anticancéreuse, le Docteur LI est le promoteur des méthodes associées. - Il utilise la combinaison de plusieurs substances chimiothérapiques douées de propriétés inhibitrices, à l'égard des tumeurs embryonnaires, en vue d'obtenir un large spectre d'action sur ces tumeurs.

2°/ - LES AGENTS UTILISES.

Ils font partie des trois principaux groupes: agents alkylants, antimétabolites, antibiotiques anticancéreux.

L'agent alkylant employé est, soit la moutarde nitrogène, le chef de file de cette catégorie, soit plus fréquemment le chlorambucil, ou phénulbutirul acid mustard, produit de synthèse de l'acide aminé aromatique et du groupement chloréthylamine.

Un antimétabolite, et dans cette classe on choisit soit l'améthoptérine (ou méthotrexate), antagoniste de l'acide folique, soit la 6 Marcaptopurine, qui bloque l'incorporation de la purine dans les polynucléotides, ou la 6 diazo Soxonorleucine (ou DON) bloquant l'incorporation de NH^2 dans l'acide glutamique, l'antimétabolite constitue le deuxième élément de la combinaison.

Enfin, l'Actinomycine D est le troisième élément de l'association.

On sait que le choriocarçinome utérin s'est révélé sensible à l'améthoptérine ou au DON, tandis que les choriocarcinomes du testicule, avec ou sans éléments de carcinome et de tératocarcinome sont résistants à ces produits.

L'actinomycine D agit sur la tumeur rénale de l'enfant, la tumeur de WILMS.

RAVINA a cité un cas de tumeur testiculaire avec métastase pulmonaire, chez lequel 7.000 mg d'actinomycine D avaient fait régresser partiellement la métastase.

3°/ - LES TYPES DE TUMEURS AUXQUELS S'APPLIQUE LA COMBINAISON CHIMIOTHERAPIQUE.

Chacun des produits que nous venons de citer a montré uhe action sur les tissus embryonnaires animaux. Les cancers du testicule et le choriocarcinome de l'utérus sont considérés comme des tumeurs d'origine embryonnaire, et bénéficient de l'application de cette méthode.

4°/ - POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.

Parmi les produits testés, la triple association: chlorambucil - méthotréxate - actinomycine D, fut la plus employée.

On utilise le chlorambucil et le méthrotréxate per os, aux doses quotidiennes respectives de 10 et 5 mg pendant 16 à 25 jours. Le 3ème, le 12ème et le 21ème jour, des séries de 5 injections intraveineuses d'Actinomycine D sont administrées.

D'autres combinaisons sont employées:

6 Mercaptopurine
DON : deux antimétabolites.

Epoxypiperazine moutarde : un alkylant
DON : un antimétabolite
Actinomycine D

Nitrogène moutarde : alkylant
DON : antimétabolite
Actinomycine D

ou

agent alkylant
Actinomycine D

antimétabolite
Actinomycine D

5°/ - TOLERANCE

Les troubles du transit: diarrhée et stomatite, apparaissent immédiatement après l'arrêt du traitement, et régressent en une à deux semaines.

Les troubles digestifs sont fréquents avec l'actinomycine D : nausées, vomissements.

Les troubles hématopoïétiques surviennent en général en fin de traitement, les signes d'alarme sont la leucopénie, inférieure à 3.000, et la thrombocytopénie à 100.000, qui font suspendre le traitement.

Il est à noter que chez les malades en mauvais état général, la dépression hépatopoïétique est plus précocement et plus fréquemment observée.

L'alopécie consécutive au traitement est un fait banalement observé, alors que stomatite et diarrhée déterminent un arrêt du traitement.

De toute façon, l'examen clinique journalier de tels malades est indispensable.

II - ANALYSE DES OBSERVATIONS AMERICAINES .

Il s'agit de malades traités au département clinique du Memorial Sloan Kettering Center. Nous rapporterons les publications du Docteur LI (de Novembre 1960 et de Mai 1961, ainsi que les documents du Professeur HELLER, communiqués en Octobre 1961 à Monsieur le Professeur DARGENT.

A - Les statistiques du Docteur LI -

1/ La statistique de Novembre 1960.

Elle concernait 36 malades, dont 23 reçurent la triple association : Chlorambucil - Méthotrexate - Actinomycine D; les autres malades furent mis à des doubles associations, certains d'entre eux reçurent différentes combinaisons chimiothérapiques. Au total, 43 essais de méthodes associées sont compris dans cette statistique.

a) La triple association -

- La première série de 25 jours est appliquée aux doses et selon les règles décrites précédemment. Ultérieurement, un traitement d'entretien d'une semaine est établi comme suit:

  Chlorambucil = 10 mg et Méthotrexate: 5 mg quotidiennement; au 3ème jour, une série de 5 injections intra-veineuses d'Actinomycine D est entreprise.

- Deux séries d'une semaine, espacées par un intervalle de 15 jours, suivent le traitement initial, puis les séries d'entretien se succèdent une fois par mois, lorsque la régression est totale.

  Le rythme est espacé de deux mois ultérieurement .

  Le Docteur LI insiste sur le fait que les malades n'ayant pas réagi à la cure initiale, tirent rarement bénéfice des séries ultérieures.

Résultats de la triple association:

Sur 23 malades, 12 ont présenté des réponses favorables.

7 malades ont eu une résolution de leurs métastases pulmonaires et des masses lymphatiques palpables.

5 malades ont eu une régression partielle.

b) Les doubles associations :

- agent alkylant + Actinomycine D .

Sur 8 malades, une résolution presque complète des métastases pulmonaires et un résultat partiel sont constatés.

- Antimétabolite + antimétabolite

Sur 8 malades, un bon résultat est enregistré.

- agent alkylant + antimétabolite.

Les deux malades soumis à ce traitement n'ont eu aucun résultat.

Le Docteur LI conclut à la supériorité des résultats de la triple association dans les tumeurs testiculaires métastatiques.

2/ La statistique de Mai 1961.

A cette époque, 28 malades avaient eu le traitement "triple association". Sur les 14 malades à réponse positive, 2 étaient vivants, indemnes de rechute, 12 avaient fait des rechutes, et 5 d'entre eux étaient morts.

Tous les malades n'ayant pas réagi à la triple association, ou aux autres chimiothérapies combinées, étaient morts.

B - Les documents du Professeur HELLER -

Ils permettent une mise au point sur les méthodes associées chimiothérapiques employées au département clinique du Memorial

Sloan Kettering Center.

De 1956 à 1961, 45 malades porteurs de tumeurs testiculaires métastatiques ont été mis à une chimiothérapie différente de la triple association (soit un agent chimiothérapique, soit doubles associations); il y a eu 19 cas d'amélioration, dont 2 à long terme, seront détaillés .

De 1958 à 1961, 55 malades ont reçu la triple association.

1°/ Résultats globaux de la triple association :

Les résultats sont classés suivant le type histologique:

Le type I comprend le séminome pur
II Carcinome embryonnaire pur ou avec séminome
III Le tératome pur avec ou sans séminome
IV Le tératocarcinome avec ou sans séminome embryonnaire, ou choriocarcinome, ou les deux.
V Choriocarcinome pur ou avec séminome, ou avec carcinome embryonnaire.

Des réponses objectives sont obtenues sur 38 des 55 malades traités:

Type I : sur les 3 malades, 3 réponses objectives
II : sur les 25 malades, 17 réponses objectives
IV : sur les 17 malades, 11 réponses objectives
V : sur les 10 malades, 7 réponses objectives.

2°/ - Les critères d'action retenus.

Ce sont :

- la diminution des gonadotrophines chorioniques,
- la diminution de la taille et du nombre des métastases

pulmonaires aux radiographies successives,
- la diminution de la taille des masses lombaires investiguées par les mesures directes et l'urographie intraveineuse,
- la diminution de la taille des adénopathies supra-claviculaires (par l'examen clinique direct).

3°/ - Les résultats sur les différentes catégories de métastases.

Les métastases cervicales.

Dans 7 cas de carcinome embryonnaire: deux métastases cervicales disparaissent totalement, deux diminuent, alors que trois restent inchangées.

Les métastases rétropéritonéales.

On note seulement 7 améliorations et une disparition totale sur 33 malades porteurs de cette localisation.

Les métastases pulmonaires.

On relève, sur 45 cas, 13 améliorations, et 10 régressions totales.

4°/ - Action sur les gonadotrophines chorioniques.

Sur 28 malades porteurs de taux élevés de gonadotrophines chorioniques, ces derniers s'abaissent dans 15 cas, se normalisent dans 5 cas. Parmi eux, il s'agissait d'un malade dont le taux élevé des prolans urinaires était le seul témoin de l'état cancéreux.

5°/ - Cas de survie importante.

Nous relevons 3 cas de choriocarcinomes ayant eu, grâce aux méthodes associées, des survies de 30, 36 mois, et enfin de plus de cinq ans; étant donné le pronostic fatal du choriocarcinome dans un délai de deux ans après le début de la maladie, quel que soit le traitement institué jusque là, on analysera ces observations.

Observation n° 1 (statistique de Nov. 1960 complétée par les documents reçus en Octobre 1961).

Malade de 37 ans, porteur de chorioépithéliome.
Le traitement antérieur avait consisté en une ectomie testiculaire gauche, suivie d'irradiation (pelvienne, épigastrique, paraaortique).

A l'entrée: il présente une métastase pulmonaire gauche donnant des signes fonctionnels; l'état général est mauvais, les gonadotrophines urinaires sont comprises entre 1.000 et 2.000 unités souris.
Le traitement chimiothérapique est composé de la double association chlorambucil (260 mg) - actinomycine (7,5 mg).

Les résultats en sont: la disparition totale de la métastase pulmonaire, la négativation des tests biologiques. Survie: ce malade était, en Octobre 1961, indemne de toute rechute après 30 mois.

Observation n° 3 (statistique de Nov.1960, complétée en Octobre 1961).

Tératocarcinome, carcinome embryonnaire, choriocarcinome.
Ayant subi comme traitement antérieur une ectomie du testicule gauche, suivie de curage ganglionnaire et de radiothérapie médiastinale et abdominale.

A l'entrée, le malade ne présentait aucun signe clinique ni

radiologique, mais des gonadotrophines urinaires à 2.000 unités souris.

Le traitement institué consiste en l'association de deux antimétabolites 6 Mercaptopurine à la dose de 550 mg, et DON à la dose de 2.440 mg. Les tests biologiques ce sont normalisés, ce malade va bien depuis cinq ans.

Observation n° 7 - (statistique de Nov. 1960, complétée en Octobre 1961).

Malade de 28 ans, ayant eu une ectomie testiculaire gauche pour chorioépithéliome.

A l'entrée, il se présente avec des métastases pulmonaires bilatérales étendues, une métastase rétropéritonéale, décelée à l'urographie intraveineuse, enfin son taux de gonadotrophines chorioniques est à 500.000 unités souris.

Le traitement comprend la triple association:

chlorambucil	540 mg
améthoptérine	290 mg
actinomycine	34 mg.

Les résultats sont le nettoyage radiologique pulmonaire, le retour à la normale de l'urographie intraveineuse, la négativation des tests biologiques.

La survie de ce malade atteignait une durée de 36 mois en Octobre 1961.

A ces 3 observations de choriocarcinome, on ajoute l'observation d'un carcinome embryonnaire, quatrième malade survivant dans la statistique d'Octobre 1961.

Le cinquième malade vivant et indemne à cette époque n'avait été traité que depuis trop peu de temps pour être démonstratif.

Observation n° 9 - (statistique de Novembre 1960, complétée).

Malade de 31 ans, présentant des métastases pulmonaires et médiastinales, avec de gros signes fonctionnels.

Le traitement antérieur avait consisté en un traitement chirurgical: ectomie testiculaire gauche, suivie de traitement cobalthérapique.

Le traitement associé est le suivant:

Chlorambucil à la dose de 640 mg,
Méthotrexate à la dose de 320 mg,
Actinomycine D à la dose de 22,5 mg.

Le résultat en est la disparition totale des métastases, une survie de 27 mois en Octobre 1961.

Quelques cas isolés de tumeurs testiculaires, traités à la chimiothérapie combinée :

STRÄFFEN rapporte deux échecs de la triple association sur des métastases de tératocarcinomes, trois bons résultats sur des métastases de carcinomes embryonnaires.

RAVINA a traité plusieurs dysembryomes testiculaires avec l'association éthylène - imine - quinone - Actinomycine D, n'ayant pu disposer des produits de la triple association, dont il pose l'indication dans les cas de tumeurs testiculaires métastatiques.

III - OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD -

Depuis le mois de décembre 1961, le traitement chimiothérapique combiné est appliqué à des malades porteurs de métastases de tumeurs testiculaires.

Le type d'association utilisé est le suivant:

Chloraminophene (chlorambucil)
Methotrexate,
Actinomycine.

Mode d'administration et posologie.

La voie orale est employée pour les deux premiers produits, aux doses respectives de 10 et 5 mg par jour, pendant une durée variable, 20 jours dans les meilleures conditions, en moyenne 10 jours.

L'Actinomycine est administrée par voie intra-veineuse à la dose de 0,5 mg quotidiennement, par série de 5 injections, la première ayant lieu au 3ème jour du traitement combiné. Cependant, la carence intermittente de ce produit n'a pas toujours permis de respecter la dose totale de 5 mg par série.

Surveillance clinique et hématologique.

On relève des ulcérations buccales et des troubles digestifs, en moyenne au 9ème ou au 10ème jour du traitement.

La leucopénie et la thrombocytopénie notées dans 3 observations, sont survenues au 10ème jour et après l'arrêt du traitement.

Les numérations formules sont pratiquées régulièrement tous les 5 jours, en cas de leucopénie.

Analyse des Observations.

Nous disposons déjà de 8 observations, 4 carcinomes embryonnaires, 3 séminomes et 1 dysembryome.

Toutes ces tumeurs étaient métastatiques, deux s'accompagnaient d'un bilan biologique anormal. Tous les malades avaient eu un traitement chirurgical antérieur: ectomie testiculaire suivie d'examen anatomo-pathologique précis de la pièce opératoire. Un carcinome embryonnaire à lymphatiques envahis avait été l'indication de curage ganglionnaire. Les 3 séminomes testiculaires avaient reçu un traitement radiothérapique post-opératoire et, de plus, un traitement chimiothérapique à la Sarcolysine.

1ère observation -

Mr BAT... âgé de 30 ans, entre au Centre Léon Bérard en mars 1961.
Son histoire clinique avait débuté en janvier 1961, par une crise de colique néphrétique et une induration du testicule droit.
L'ectomie testiculaire (en mars) fut suivie d'un curage ganglionnaire ; il s'agissait d'un carcinome embryonnaire à lymphatiques envahis.

A l'entrée: les examens clinique et complémentaires sont négatifs.
Sous cobaltothérapie, apparaît une masse paravertébrale droite.
L'hormonothérapie (Cortancyl, Synthrogène) n'empêche pas l'évolution de la métastase.
En octobre, le malade présente une masse épigastrique latéro-ombilicale et rétrocrurale très douloureuse.
Un traitement de 10 injections de nitromine n'apporte qu'un résultat partiel sur les signes fonctionnels.

En Décembre, le malade est cachectique, avec une température

oscillante, des douleurs abdominales, irradiées dans le membre inférieur gauche.

La radiographie pulmonaire montre des images rondes métastatiques. Celle du bassin objective une vaste zone d'ostéolyse.

Il reçoit: Chloraminophène 80 mg,
Méthotrexate 40 mg
Actinomycine 4 mg.

Résultats de la triple association:

Le malade présente des signes fonctionnels atténués, les métastases pulmonaires continuent à évoluer.

Une leucopénie à 500, avec hyperthermie, une asthénie intense sont jugulées en 15 jours par un traitement au Leuco 4, médrol. La masse épigastrique diminue.

Le 18 Janvier, on reprend la double association:
Chloraminophene - Methotrexate pendant une semaine, mais des lésions buccales font interrompre ce traitement.

En février, malgré une nouvelle série de nitromine, l'état général décline, les métastases pulmonaires s'aggravent.

Le 18 Mars, exitus.

Conclusion:

La triple association a eu un effet transitoire sur les signes fonctionnels, sur la masse abdominale, aucun effet sur les métastases pulmonaires.

2ème observation -

Monsieur REY... âgé de 30 ans, entre au Centre Léon Bérard le 6 décembre 1961.

Son histoire clinique avait débuté par une douleur aiguë, à type de torsion, au niveau du testicule gauche, en juin 1961.

Il subit une ectomie pour carcinome embryonnaire.

A l'entrée, le malade est en assez bon état général.
L'examen clinique montre une masse abdominale se prolongeant au niveau de l'hypocondre gauche, une adénopathie sus-claviculaire gauche.
La radiographie pulmonaire donne une image en lâcher de ballons.

Le malade reçoit, à partir du 18 décembre:

Chloraminophène	170 mg
Méthotrexate	85 mg
Actinomycine	4,5 mg.

Les résultats de cette première série de traitement chimiothérapique combiné sont les suivants:

disparition presque totale de la masse abdominale,

l'adénopathie sus-claviculaire gauche a diminué de volume au début, puis reste stationnaire, les métastases pulmonaires sont en voie de régression, avec un nettoyage presque total à gauche.
Le 23 janvier, la triple association est reprise, le malade reçoit:

Chloraminophène	130 mg
Méthotrexate	65 mg
Actinomycine	2 mg.

Mais la reprise évolutive de toutes les métastases est rapide; à la fin du mois de Février, l'adénopathie sus-claviculaire gauche est du volume d'une mandarine, la masse abdominale gauche volumineuse, le volume des métastases pulmonaires augmente. L'état général est touché.

Conclusion:

La triple association a eu un effet temporaire sur les métastases lymphatiques et pulmonaires. Mais on a assisté à une rechute rapide.

Troisième observation :

Monsieur SAL... entre au Centre Léon Bérard à la fin du mois d'avril 1961. Il est âgé de 22 ans.

Son histoire clinique avait débuté un an auparavant.
En Mars 1962, l'ectomie testiculaire droite était pratiquée et l'examen de la pièce opératoire montrait un carcinome embryonnaire.

A l'entrée, l'examen clinique est négatif. Les tomographies pulmonaires révèlent deux petites opacités axillaires droites.

Le 27 Avril, la triple association est instituée.
Le malade reçoit:

Chloraminophène	100 mg
Méthotrexate	50 mg
Actinomycine	5 mg.

Le résultat en est l'effacement complet des métastases pulmonaires. Le malade est suivi depuis une fois par mois, l'examen clinique est négatif, de même que la radiographie pulmonaire.
En juin, une lymphographie montre l'intégrité des lymphatiques.
En juillet, le malade est indemne de toute lésion.

Conclusion :

La triple association a eu pour effet l'effacement complet des métastases pulmonaires; pas de rechute 4 mois après le traitement.

Quatrième observation :

Monsieur GRA... entre au Centre Léon Bérard en Août 1961.
Il est âgé de 36 ans. Dans ses antécédents, on note une orchidopexie droite.

Son histoire clinique avait débuté au mois de janvier par une augmentation de volume du testicule droit, des douleurs lombaires.
En Août, l'ectomie testiculaire était pratiquée; à l'examen de la pièce, il s'agissait d'un séminome.

A l'entrée: le malade présente un état général médiocre, des douleurs lombaires vives avec l'existence d'une masse para-ombilicale droite polylobée étendue, un oedème du membre inférieur gauche.
Il reçoit un traitement cobalthérapique de 3525 r/T en un champ épigastrique, un traitement radiothérapique de 8.400 r en trois champs (inguinal, postérieur et sus-claviculaire gauche).

En Novembre, le malade a une excrétion rénale bonne des deux côtés, et l'examen clinique est négatif.
Le malade va bien jusqu'en Janvier 1962, date à laquelle une masse paravertébrale réapparaît. Le malade entame à Nice un traitement à la Sarcolysine, qui est mal supportée et que le malade interrompt de lui-même.

En Avril, le malade est rehospitalisé au Centre; il présente des douleurs lombaires droites violentes, un empâtement de l'hypocondre droit. Le traitement radiothérapique est repris, mais un lâcher de ballons pulmonaire fait poser l'indication de la triple association.

Le 25 Mai, le traitement chimiothérapique est entrepris:

Chloraminophène	100 mg
Méthotrexate	50 mg
Actinomycine	5 mg.

Au dixième jour, une dysphagie importante et de gros troubles digestifs surviennent, mais les signes fonctionnels s'améliorent tandis que les métastases pulmonaires sont réduites en taille. Il persiste une douleur fixe de la fosse iliaque

externe, et une petite masse est palpable à ce niveau.

En Juillet, la radiographie pulmonaire objective une reprise évolutive des métastases.

Conclusion :

Les métastases de ce séminome testiculaire devenu radio-résistant, et ayant présenté une intolérance à la Sarcolysine, ont réagi de façon temporaire à la triple association, mais la rechute fut rapide (un mois et demi après).

Cinquième observation -

Monsieur NAU..., âgé de 60 ans, entre au Centre en mai de cette année.
Son histoire clinique a débuté en Novembre 1960.
En Mai 1961, il subit une ectomie testiculaire droite pour séminome, suivie de traitement radiothérapique (en quatre champs: inguinal, lombaire, abdominal et sus-claviculaire).

En Juillet, il reçoit un traitement systématique à la Sarcolysine, traitement d'ailleurs mal supporté.

En Mars 1962, il présente des signes fonctionnels pulmonaires: toux, dyspnée avec troubles de la ventilation pulmonaire à droite. Un traitement radiothérapique est repris à Avignon.

A l'entrée: le malade est dans un état général médiocre, l'examen clinique montre des adénopathies sus-claviculaires, la radiographie pulmonaire des images pulmonaires importantes.

La rriple association est appliquée:

Chloraminophène	100 mg
Méthotrexate	50 mg
Actinomycine	5 mg.

Au bout de dix jours, les masses pulmonaires ont régressé de façon spectaculaire. Les adénopathies sus-claviculaires notées en début de traitement diminuent.

Le 24 Mai, le malade présente une hypoplaquettose à 20.000. Il reçoit des transfusions de sang frais. La rémission est de courte durée, le malade doit être rehospitalisé en juillet pour des signes pulmonaires majeurs , nécessitant des perfusions de Cortisone à fortes doses.
Exitus du malade en Août.

Conclusion :

La triple association a eu un effet spectaculaire sur les métastases pulmonaires de ce séminome testiculaire, mais la rémission a été de courte durée, le malade est mort trois mois après le traitement combiné.

...

Sixième observation -

Monsieur SAN... est précédemment cité dans le chapitre concernant la Sarcolysine, il était devenu intolérant à ce produit, avec des métastases de nouveau évolutives en Septembre 1961.

Il reçoit en Février 1962 un traitement associé:

Nitromine 500 mg
Methotrexate 50 mg

En Juin, la radiographie pulmonaire montre une augmentation de volume de l'ensemble des métastases et une image pleurale droite.

Le 19 Juin, la triple association est instituée:

Chloraminophène 200 mg
Méthotrexate 100 mg
Actinomycine 5 mg.

Le résultat en est le nettoyage par excavation de la métastase pulmonaire localisée à la partie moyenne du champ pulmonaire droit, et une diminution des images paracardiaques est sensible.

Un mois plus tard, le malade est revu; son état général est meilleur, mais la radiographie pulmonaire s'aggrave en Septembre.

Conclusion :

Ce séminome métastatique s'est montré sensible à l'action de la triple association. Cependant la rechute de la métastase pulmonaire a été rapide.

Septième observation -

Monsieur VEY... âgé de 39 ans, entre au Centre Léon Bérard le 25 Juin 1962.

Son histoire clinique a débuté en Avril de l'année précédente par une hydrocèle du testicule gauche.

En Avril 1962, il présente une gynécomastie douloureuse ; le taux de FSH est alors au-dessus de 160 U souris.

Le 1er Juin, une ectomie testiculaire gauche est pratiquée; l'examen histologique montre qu'il s'agit d'un carcinome embryonnaire de haute malignité.

A l'entrée, à l'examen clinique, on relève une sensibilité et un empâtement au niveau du pédicule rénal gauche, ainsi qu'une adénopathie sus-claviculaire gauche.

Le taux de FSH est supérieur à 160 U souris, les prolans sont normaux.

Le traitement chimiothérapique associé est entrepris à

partir du 28 Juin :

Chloraminophène	90 mg
Méthotrexate	45 mg
Actinomycine	4 mg.

La tolérance du malade est bonne; l'adénopathie du creux sus-claviculaire est inchangée, la région lombaire gauche paraît souple.
Le taux de FSH est abaissé à 80 U souris.

Le 14 Août, si l'état général du malade est excellent, il existe une nouvelle adénopathie dans le creux axillaire, et une masse abdominale para-médiane gauche de la région juxta-ombilicale.

Le 27 Août, le taux des prolans B est supérieur à 250 Unités par litre de sérum.

Conclusion:

L'élévation des prolans fait le pronostic, et l'on peut conclure à un échec de la triple association.

Huitième observation -

Monsieur RAB..., âgé de 49 ans, entre au Centre Léon Bérard le 4 Septembre 1962.

Son histoire clinique a débuté en Juillet 1961, par une augmentation de volume du testicule gauche.
L'ectomie testiculaire a été pratiquée le 22 Août, la réponse histologique à l'examen de la pièce est dysembryome malin.

Il reçoit en Novembre et en Décembre un traitement radiothérapique post-opératoire.

Depuis Juin 1962, il perd du poids, présente des douleurs abdominales vives.

A l'entrée, l'examen clinique révèle une très grosse masse épigastrique douloureuse, une gynécomastie bilatérale.

Les examens radiologiques montrent le refoulement urétéral et gastrique, ainsi qu'une métastase pulmonaire en lâcher de ballons.

Les examens biologiques:
Prolan B : réaction positive à 1/100 cm3 dans les urines.
Le traitement à la triple association est entrepris le 7 Septembre. Le malade reçoit:

Chloraminophène	120 mg
Méthotrexate	60 mg
Actinomycine	5 mg.

Le résultat:
Sur le plan clinique, la disparition rapide du syndrome douloureux abdominal, la diminution de la masse épigastrique.
Sur le plan radiologique, la radiographie pulmonaire montre une diminution du volume des métastases, encore plus nette sur les tomographies pulmonaires.

Les prolans B : dans les urines ne sont positifs qu'à 5 cm3 d'urine injectés, négatifs dans le sérum.
Tolérance.

Le malade présente le 25 Septembre une gingivite et des épistaxis.
La Numération formule montre une leucopénie à 1300.
Les plaquettes sont abaissées à 140.000.

Conclusion :

Nous avons tenu à présenter cette observation malgré le manque de recul, car la chimiothérapie combinée y a entraîné en quinze jours une modification notable des métastases pulmonaires, un mois après la masse épigastrique a diminué de moitié.
Les prolans se sont effondrés dans les urines.

CONCLUSIONS SUR L'ACTIVITE DE LA TRIPLE ASSOCIATION

Dans nos observations, la triple association n'était appliquée que depuis Décembre 1961. Nous avons donc un recul étroit.

Sur 8 observations, nous avons:

- Un bon résultat avec effacement total des métastases pulmonaires; le malade va bien; il est indemne de toute rechute.
  Un échec total, carcinome embryonnaire dont les prolans ont augmenté sous traitement.
- Chez 5 malades, on a obtenu la régression (spectaculaire dans deux cas) des métastases, mais temporaire, avec rechute un mois à un mois et demi après.

  Sur ces 5 malades, 3 sont morts,
  1 en très mauvais état,
  1 reçoit actuellement une seconde série de triple association.
- Dans le dernier cas, on a assisté à un résultat rapide sur les métastases pulmonaires et la masse épigastrique, mais le traitement date d'un mois.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS DU CENTRE LEON BERARD

TRAITEES PAR LA TRIPLE ASSOCIATION

TYPE HISTOLOGIQUE	TRAITEMENT ANTERIEUR	METASTASES	RESULTATS	DUREE DES RESULTATS
CARCINOME EMBRYONNAIRE Mr Bat...	Cobalthérapie Curage Ectomie testiculaire Hormonothérapie	1/ épigastrique 2/ rétrocrurale 3/ du bassin 4/ lâcher ballons	1/ dim. des S.F. 2/ dim. masse épigastrique tandis que les métas. pulm. continuent à évoluer	Exitus le 18 Mars 3 mois après le traitement.
CARCINOME EMBRYONNAIRE Mr Rey...	Ectomie testiculaire	1/ sus-claviculaire gauche 2/ abdominale 3/ lâcher ballons	1/ disparition presque complète de la masse abdominale 2/ dim. des métastases pulmonaires	Rechute 1 mois après Aucune action de la 2ème série de T. Exitus
CARCINOME EMBRYONNAIRE Mr Sal...	Ectomie testiculaire	Métastases pulmonaires	Disparition des métastases	Va bien , indemne de rechute en août
SEMINOME Mr Gra...	Ectomie testiculaire Radiothérapie Cobalthérapie Sarcolysine	1/ masse abdominale 2/ lâcher de ballons 3/ masse de la fosse iliaque externe	1/ diminution des S.F. 2/ diminution des métastases pulmonaires	Rechute au bout d'un mois Malade sorti en très mauvais E.G.

SEMINOME Mr Nau...	Ectomie testiculaire Radiothérapie Sarcolysine	1/ sus-claviculaire 2/ pulmonaire	1/ régression spectaculaire des masses pulmonaires 2/ diminution des adénopathies sus-clavicul.	Rechute 1 mois et demi après Exitus 3 mois après le traitement
SEMINOME Mr San...	Sarcolysine Ectomie testiculaire	Métastases pulmonaires	Diminution des métastases pulmonaires	Rechute 1 mois après. Vivant
CARCINOME EMBRYONNAIRE Mr Vey...	Ectomie testiculaire	1/ adénopathie sus-claviculaire gauche 2/ empâtement lombaire	Echec augmentation prolans sous traitement	Vivant
DYSEMBRYOME Mr Rab...	Ectomie testiculaire Radiothérapie	1/ masse épigastrique 2/ lâcher de ballons 3/ prolans B I	1/ diminution S.F. 2/ diminution métastases pulmonaires 3/ diminution masse épigastrique 4/ dim. des prolans B	Amélioration rapide mais malade traité depuis 1 mois.

CHAPITRE SEPTIEME

INDICATIONS DES PRODUITS CHIMIOTHERAPIQUES DANS LES DIFFERENTS TYPES DE TUMEURS DU TESTICULE

Après avoir considéré le champ d'action ouvert à la chimiothérapie, puis les produits ayant montré à l'égard des tumeurs du testicule une efficacité réelle, nous constatons immédiatement que l'arsenal chimiothérapique est encore bien pauvre; d'où la brièveté de ce chapitre, espérant qu'il s'enrichira dans les années à venir.

Dans le séminome:

La Sarcolysine est le produit sélectif actif sur les métastases Elle s'unit à la radiothérapie, à l'hormonothérapie dans la lutte contre celles-ci.

On envisage l'emploi systématique de la Sarcolysine dès les premiers stades de la tumeur, en association à l'ectomie haute du testicule, et à la radiothérapie post-opératoire. Si une résistance à la Sarcolysine apparaît, on a recours à la triple association: Chlorambucil, Méthotrexate, Actinomycine D. La Nitromine ne trouve sa place que dans l'intervalle de ces deux chimiothérapies majeures, ou en cas d'intolérance de celles-ci, on en attendra que peu de bénéfice thérapeutique.

Dans les carcinomes embryonnaires et les tératomes.

Au stade de dissémination généralisée, la triple association Chlorambucil, Méthotrexate, Actinomycine D, est d'indication impérative, elle sera aidée à ce stade par l'association de la radiothérapie à hautes énergies, et par l'hormonothérapie.

La triple association peut s'associer de façon systématique à l'orchidectomie, suivie de lymphadénectomie bilatérale, dans les premiers stades de ces tumeurs.

La Nitrofurazone a une action sur les carcinomes embryonnaires et les tératocarcinomes métastatiques, mais sa haute toxicité pour le système nerveux fait restreindre son emploi.

La Nitromine a les mêmes indications limitées que dans le séminome.

Le choriocarcinome :

L'utilisation de la triple association: Chlorambycil, Méthotrexate, Actinomycine D, est indiquée d'emblée, après l'orchidectomie, dans cette catégorie de tumeurs.

C O N C L U S I O N S

1° - La chimiothérapie dans le traitement des tumeurs du testicule est d'application trop récente pour que nous puissions déterminer sa place définitive dans le traitement de cette catégorie de tumeur.

2° - A l'heure actuelle, si l'on considère ses résultats limités, elle prend une place bien modeste aux côtés des thérapeutiques majeures: chirurgie et radiothérapie.

3° - Il n'en est pas moins vrai que son champ d'application, en tant que méthode, est étendu .

a - Elle est l'unique méthode dans les cas de tumeurs testiculaires où le traitement classique est dépassé, pouvant encore laisser aux malades un espoir de survie, parfois prolongée.

b - Elle doit être comprise comme une méthode associée à la radiothérapie, à côté de l'hormonothérapie, dans la lutte contre les métastases radiosensibles.

c - Elle peut être envisagée, à l'avenir, comme une méthode systématique associée à la chirurgie et à la radiothérapie dans le traitement des tumeurs du testicule au premier stade.

4° - En étudiant les observations des malades suivis au Centre Léon Bérard, nous avons pu confronter cette expérience avec celle des auteurs étrangers, et confirmer que dans la chimiothérapie actuelle, ce sont la Sarcolysine et les méthodes chimiothérapiques associées, type triple association: Chlorambucil, Méthotrexate, Actinomycil D, qui ont le plus d'efficacité.

La Nitrofurazone a, à son actif, quelques rémissions de métastases pulmonaires de tératocarcinome, mais on garde la notion de haute toxicité du produit sur le système nerveux.

La Nitromine, par contre, remarquablement tolérée, peut rendre des services dans les cas où le traitement chimiothérapique principal n'a pu être supporté.

5° - La Sarcolysine, produit hautement sélectif, s'applique au séminome métastatique,

la chimiothérapie combinée à large spectre d'action, aux autres tumeurs: carcinome embryonnaire, tératocarcinome, chorioépithéliome.

Dans les cas de séminome, elle peut relayer la Sarcolysine, quand celle-ci a perdu son efficacité.

* * *

Vu, le Doyen

HERMANN

Le Président de la Thèse

DARGENT.

Vu et permis d'imprimer
Lyon,le 17 Octobre 1962

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université

P. LOUIS

B I B L I O G R A P H I E

BERGEL "New developments in carcinochemotherapy"
British medical journal 5249 p. 399 -403, août 1961.

BINKLEY Samuel
"Chemotherapy adjuvant to cancer surgery, a decade of personal experience, 1948-1958".
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 823-827, 1960.

BLOKHIN Nicolaï
"Our experience in chemotherapy of malignant tumors"
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 508-510, 1960.

BLOKHIN N, LARIONOV L. and PEREVODCHIKOVA N.
" Clinical experience with Sarcolysine in neoplastics diseases"
Annals of New-York Academy of Sciences, 68, p. 1128-à 1132, 1958.

BUCKLE A.E.R., M.B, B.S., F.R.C.S., M.R.C.O.G.
"Further experience with Methotrexate in choriocarcinoma".
British medical journal, vol. I, p. 173 à 176, 21 janvier 1961.

BUREN J.M.
"Hypophysectomy on teratocarcinoma"
Cancer 13, p. 155, 1960.

BUU-HOI N.P.
" Les substances oestrogènes et la chimiothérapie des Cancers".
La chimiothérapie des Cancers et des Leucémies.
Colloques du C.N.R.S., Paris, 3 et 4 mai 1957, p. 247-259.
Colloques Internationaux du C.N.R.S., LXXIV, 1958.

CHASSARD J.L.
" Contribution à l'étude des tumeurs malignes du Testicule", Thèse, LYON, 1958.

CHEBOTARYOVA L.I.
"Long-term results in treatment of testicular Seminoma with Sarcolysin", VIII International Cancer Congress, p. 346, 1962.

CIBERT J., PAPILLON J., DARGENT M.J.F., MONTBARBON, J.L. CHASSARD.
" Les tumeurs du testicule, clinique et thérapeutique, d'après une statistique de 140 observations". J. d'urologie, 65, p. 721-739, Octobre-Novembre 1959.

CINADER B.
"Immunotherapy of a patient with choriocarcinoma". Canadian Medical Association Journal. 84, p. 306-309, février 1961.

COHEN A.E. and TOMSKEY G.C.
"A survey of testicular tumors".
J. of Urology, 85, p. 613-616, 1961.

COLE W.H., M.D.
"Recent advances in treatment of the Cancer patient"
J.A.M.A. 174, n° 10, p. 1287-1 290, 1960.

COLLINS J.D. and A.P. SCHOENENBERGER
"Adult teratom of testicule metastasizing as adult teratom".
J. of Urology, vol. 87, p. 710, 1962.

CROUCH R.D.
"Adrenogenic testicular tumor".
J. of Urology, 79, p. 527-531, mars 1958.

DAVIS P.L. and SHUMWAY M.H.
"Tumors of the testicle; temporary suppression of pulmonary metastases with Testosterone".
J. of Urology, 80, p. 62, 1958.

DE BARBIERI A. et M.E. SCELOVA
"Recherche sur le mécanisme biochimique de l'action de la Sarcolysine et du E 39".
La chimiothérapie des Cancers et des Leucémies. Colloque du C.N.R.S., Paris, 3 et 4 Mai 1957, p. 257-259. Colloques Internationaux du C.N.R.S., 1958.

DELMONT
" Chirurgie et Chimiothérapie des Cancers".
J. de Médecine de Bordeaux, 137, p. 1473 -1477, décembre 1960.

DRUCKREY H., KUK, B.T.
"Kombination von operation und chemotherapy beim Krebs". Münch. Med. Wschr. 100, p. 1913, 1958.

DRUCKREY H.
"Pharmadological tests in cancer chemotherapy".
U.I.C.C., Acta XV bis, p. 85-112, 1959.

ENNUYER A., P. BATAINI, J. RICHMONT, J. HELARY.
"Le traitement des métastases pulmonaires d'embryome malin du testicule par la Nitrofurazone".
Pathologie et Biologie, vol. 8, n° 3 et 4, p. 273-282, 1960.

FRIEDGOOD C.E., RIPSTEIN C.B.
"Effects of Nitrofurazone on tumors of human testis and prostate gland". Surgery Forum, proceedings clinical Congress of the American College of Surgery". p. 329-333, 1951.

FRIEDMANN Milton and M.C. PURKAYASHTA
"Recurrent seminoma of testis: causes and treatment of late metastasis, recurence or second primary tumor"
J. of Urology, 84, p. 360, août 1960.

FRIEDMANN N.B. and E. DRUTZ , B.A.
"Certain effects of irradiation, nitrogen mustard, urethane, and colchine".
J. of Urology, 85, p. 609-612, avril 1961.

GRAYSON, CARROL, BRENNAN R.V.
" Furadantin", J. of Urology, 71 , p. 650-654, 1954.

GUINET P.
" Les tumeurs sécrétantes du testicule".
Revue du Praticien, IX, n° 18, p. 1995-2011, 1959.

HADDOW A.
"Cancer chemotherapy : its present statuts and future prospects". U.I.C.C., Acta XV bis, p. 111-115, 1959.

HAYLLAR B.L., Alexander H.O'NEAL and DOTTERER
" Metastatic testicular tumor treated with a maintenance dose of Nitrofurazone".
J. of Urology, 84, p. 562, Octobre 1960.

HERTZ Roy, DELBERT, M. BERGENSTAL , and coll.
" Chemotherapy of choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women".
J.A.M.A. 168, n° 7, p. 545-54, Octobre 1958.

ISHIDATE M.
" The mode of action of nitrogen mustard N-oxide"
U.I.C.C., Acta XV bis, n° 1, p. 139-144, 1959.

ISHIZUKA N.
"Chemotherapy of chorioepitheliomas"
U.I.C.C. Acta XV bis, p. 147, 1959.

JONASSON OLGA, LEROY Long, STUART Roberts
" Cancer celluls in the circulating blood, during operation management of genito-urinary tumors".
J. of Urology, 85, p. 1, 1961.

KAHR Ernst
" Die Zuzätzliche allgemein behandlung als weiterer Forschritt bei der Krebstherapie"
Stralhentherapie 108, p. 507-523, 1959.

KAPLAN H.S.
" Indirect mechanisms of action of carcinogenetic agents". Acta U.I.C.C. XV , n° 3 et 4, p. 543, 1959.

KAROL J.H.
" Nitrofurans in treatment of testicular tumors". J. of Urology, 84, p. 120-122, 1960.

KAYAMA Y and TOKOYAMA
" Clinical experience with Nitromin" Annals of New-York Academy of Sciences, vol. 68, p. 1105-1115, 1958.

KUROKAWA T. et SAITO T.
" Chemotherapy of malignant tumors". U.I.C.C., Acta XV bis, p. 159-164, 1959.

LARIONOV L.F.
"Studies on antitumor activity of Sarcolysine". Lancet 2, p. 169-171, 23 juillet 1955.

LARIONOV L.F.
" Experimental results with Sarcolysine". U.I.C.C. Acta XIII, p. 393-400, 1957.

" Données expérimentales et cliniques sur la Sarcolysine". La chimiothérapie des cancers et des leucémies. Colloques du C.N.R.S., Paris, 3 et 4 mai 1957, p. 27-31. Colloques internationaux du C.N.R.S. L XXIV, 1958.

" Some results of the study and clinical application of Chloro-ethylamines and their derivatives". U.I.C.C. Acta XV bis, p. 171-175, 1959.

" La recherche de produits anti-cancéreux à action sélective". International Symposium of Chemotherapy. Colloques internationaux du C.N.R.S., Genève 1959.

" Sarcolysine and Sarcolysinepeptids". Cancer Research, vol. 21, p. 99-104, 1961.

LARIONOV L.F. PEREVODCHIKOVA N.I.
" Some experimental and clinical data on the Sarcolysine-peptids". British Medical Journal, n°5166 p. 109-110, janvier 1960.

LAVEDAN J.
" La chimiothérapie des cancers". Revue du Praticien IX, n° 5, p. 465-483, 1959.

LEFEVRE et BARANGER
" Chimiothérapie anticancéreuse".
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4 , p. 887-900, 1960.

LI M.C., WHITMORE W.F. and coll.
" Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of the testis".
J.A.M.A. 174 , n° 10, p. 1291-99, novembre 1960.

LI M.C., M.D.
" The treatment of choriocarcinoma and germinal tumors related of the testis".
The medical Clinics of North America, vol. 45, n° 3, p. 661, mai 1961.

MALUF N.S.R., R.K. LOEFFLER and coll.
" Effects of bilateral adrenalectomy on metastatic choriocarcinoma from teratoma of the testis"
Journal of clin. Endocrin., vol. XVI, p. 1217-1226, 1956.

MAY E.R. and Morton BOGASH.
" Lymphography"
Journal of Urology, 87, p. 208, 1962.

MILLER B.J., M.D., and John C. KISTENMACHER, M.D.
" Effects of P. di (2 chloroéthyl) - amino phénylalanine in malignant tumors.
J.A.M.A. vol. 173, n° 1, p. 14-21, mai 1960.

MONTGOMERY J.A.
" The relation of anticancer Activity to Chemical structure".
Cancer Research, vol. 19, n° 5, p. 447-463, juin 1959.

MOORE G.E., D.M. PERESE, W.J. STAUBITZ
" Surviving following removal of multiple brain and lung metastases from teratocarcinoma of testis".
Surgery, vol. 39, p. 997-1002, 1956.

MORI S. and MORII S.
" Hormonotherapy of malignant tumor".
U.I.C.C. Acta XV bis, p. 203-208, 1959.

MOSS Henry
" End results of treatment of testicular.tumors". Fourth National Cancer Conference Proceedings, p. 519, 1960.

MRAZEK R.G. and S.G. ECONOMAU
" Palliativechemotherapy of solid tumors with Nitromin". A.M.A. Arch. Surg. 78, p. 51-55, 1959.

NELSON W.O., STEINBERGERGER E.
" The effects of therapeutic dosages of Nitrofurantoin upon spermatogenis in man".
J. of Urology, 77, p. 275-281, 1957.

NESBIT R.M., M.D., Arjan D. AMAR , M.D., Ann ARBOR.
" Report of a case of 25 year survival after orchiectomy". J.A.M.A. vol. 169, nº 3, p. 253-254, 1959.

PATTON J.F., HEWIT C.B. and coll.
" Diagnosis and treatment of tumor of the testis".
J.A.M.A. vol. 171, p.2194-2198, 1959.

PEREVODCHIKOVA
"Some results of Sarcolysine"
U.I.C.C. Acta XIII, p. 457-461, 1957.

PETRAKIS H.L., D.A. WOOD and coll.
" Preliminary clinical evaluation of 1-2 bis chloroethyl-thio-ethane (S.M.I.) in advanced tumors".
Annals New-York Academy of Sciences, vol. 68, p. 1151-1163, 1958.

PIERCE J.R., F.J. DIXON, E.L. VERNEY.
" A critical evaluation of Furacin as an antitesticular tumor agent". J. of Urology, 84, p. 569-574, 1960.

PINET F.
"Possibilités actuelles de la radiothérapie des tumeurs malignes".
Bulletin Algérien de Carcinologie, vol. 13, nº 37, p. 140-148, 1961.

POLITANO V.A., LEADBETTER G.W., LEADBETTER W.F.
" Use of Furacin in treatment of testicular tumors, a case report". J. of Urology, 79, p. 771-774, 1958.

POMMATAU E., W. BRUNAT, M. DARGENT
" Action de la Sarcolysine sur un cas de tumeur testiculaire avec métastases en lâcher de ballons". Lyon Medical, tome 203, p. 457, 1960.

PUTMANN R.
" Chemotherapy of genito urinary cancer". J. of Urology, 83, p. 1-6, 1960.

RAVINA A. et Ph. ELOY
" Etat actuel de la chimiothérapie . Etude de quelques agents alkylants". Presse Médicale, 68, p. 1789-1792, Octobre 1960.

RAVINA A. et ELOY Ph.
" Etat actuel de la chimiothérapie anticancéreuse. Les antibiotiques et les substances provenant des végétaux supérieurs". Presse Médicale, 68, p. 1359-1361, 1960.

RAVINA A.
" Rapports hôte-tumeur. Médication du terrain. " Presse Médicale, 69 , p. 421-424, 1961.

RAVINA A. et J.H. RAVINA
" Etat actuel de la chimiothérapie anticancéreuse. Traitement des tumeurs d'origine embryonnaire et plus particulièrement des tumeurs du testicule". Presse Médicale 69, n° 51, p. 2307-2308, 1961.

SAHASRABUDHE M.B.
" A new approach to chemotherapy of cancer". U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 752-754, 1960.

SAKURAI Yoshio and Masahiro TORIGOE
" Carcinostatic action of some 2-chloro-éthyl derivatives of quaternary amines". U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 757-762, 1960.

SATO Haruo
" Experimental studies on the effects of Nitromin upon tumor growth with special respect to inhibition of metastasis formation".
U.I.C.C. Acta XV bis, n° 1, p. 253-257, 1959.

SATO Haruo
" Experimental studies on the role of cancer chemotherapy for prevention of recurence and metastasis formation tumors".
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 763-768, 1960.

SATOH Hiroshi
" Nitromin content in the circulating blood and the urine". U.I.C.C. Acta XV bis, p. 258-262, 1959.

STAUBITZ W.J. and MAGOSS
" Management of testicular tumors".
J.A.M.A. vol. 166, p. 751-758, 1958.

STEARNS David and S.K. GORDON
" Visualisation of testicular lymphatics in the dog, clinical application preliminary study".
J. of Urology 84, p. 347-359, 1960.

STOLL Basil A.
" Nitromin and corticosteroïds in the treatment of advanced cancer".
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 919-926, 1960.

SZIZUKOWSKI M.D., DAYWITT A.L., ELRICK H.
" Metastatic testicular tumor treated with Nitrofurazone". J.A.M.A. vol. 167, p. 1066-1068, 1956.

TAN C.T. et BURCHENAL
" Les effets cliniques de l'Actinomycine D"
La chimiothérapie des Cancers et des Leucémies.
Colloques du C.N.R.S. , Paris 3 et 4 mai 1957.
Colloques Internationaux du C.N.R.S., LXXIV, p. 183-185, 1958.

TAN Charlotte, R.F. PHILLIPS and coll.
" Clinical studies with Actinomycine D".
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 927-928, 1960.

THIBAULT
" 130 cas de choriocarcinomes thoraciques".
Presse Médicale, 67, p. 1892-1895, 1959.

THOMPSON I.M., WEAR J.R.J.
" An analytical surbey of 178 testicular tumors".
J. of Urology , 85, p. 173-179, 1961.

TREVES N.
" The origins of mammary swelling in the male. An analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525 with testicular tumors, and 13 with adrenal neoplasms"
J.A.M.A. 174, p. 1006-1007, 1959.

TRUHAUT R. et DE CLERQ M.
" Premiers résultats de nouveaux analogues structuraux de l'acide folique".
U.I.C.C. Acta XV bis, p. 287, 1959.

VERNEY, PIERCE, DIXON
" The biology of testicular cancer ,III hetero transplanted chorio carcinomas".
Cancer Research, vol. 19, p. 633-637, juillet 1959.

VILLET F.M.
" Essai sur la chimiothérapie anticancéreuse".
Thèse Médicale, Paris, n° 903, 1958.

WESTPHALL M.P., GARCIA M.A. and coll.
" Use of Furacin in treatment of testicular tumors. A report of three cases".
J. of Urology, 85, p. 606-608, 1961.

WHITMORE J. WILLET
" The treatment of testicular tumors".
Fourth National Cancer Conference Proceedings, p. 503-518, 1960.

WHITTLE R.J.
" Tumors of testicles". British J. Radiology, 7-12, 1957.

WILDERMUTH O.
" Testicular cancer management with report of new therapeutic agent".
Radiology 65, p. 599-603, Octobre 1958.

WU HOAN- H.SING, CHOU-CHI-CHANG, SUN YEN, FEN-HUI-YING.
" N formyl-sarcolysine".
VIII International Cancer Progress, p. 341, 1962.

WU HOAN-H-SING, CHOU-CHI-CHANG and coll.
" A preliminary clinical report on the efficacy of N formyl-sarcolysine in the treatment of some malignant diseases".
Selected Papers on Cancer Research edited by the Chinese Academy of Medical Sciences, p. 84-105, Peking 1962.

HOSHIDA Tomizo
" Metastasis and Chemotherapy"
U.I.C.C. Acta XVI, n° 3 et 4, p. 496-499, 1960.

F. ZUJDELA, R. ROYER, E. BISANI, A. ENNUYER
" Substances analogues à la Nitrofurazone".
VIII International Cancer Congress, 1962.